

Anhang 4-G: Ergänzende Daten zur Studie CLL-321 (BRUIN CLL-321; LOXO-BTK-20020; J2N-OX-JZNN)**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Anhang 4-G1: Ergänzende Darstellung zu Population B (Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor); Datenschnitt vom 29. August 2024	3
Anhang 4-G1.1: Patientendisposition	4
Anhang 4-G1.2: Ergänzende Darstellung zu Gesamtüberleben	54
Anhang 4-G1.2.1: Sensitivitätsanalyse	54
Anhang 4-G1.2.2: Ergänzende Subgruppenanalysen	57
Anhang 4-G1.2.3: Kaplan-Meier Plots Subgruppen	57
Anhang 4-G1.2.4: Nicht interagierende Subgruppen	60
Anhang 4-G1.3: Ergänzende Darstellung zu Zeit bis zur Folgebehandlung	64
Anhang 4-G1.3.1: Ergänzende Subgruppenanalysen	64
Anhang 4-G1.3.2: Kaplan-Meier Plots Subgruppen	64
Anhang 4-G1.3.3: Nicht interagierende Subgruppen	67
Anhang 4-G1.4: Ergänzende Darstellung zu Symptomatik	71
Anhang 4-G1.4.1: Hauptanalyse	71
Anhang 4-G1.4.2: Supportive Analysen	82
Anhang 4-G1.4.3: Ergänzende Subgruppenanalysen	145
Anhang 4-G1.4.4: Kaplan-Meier Plots Subgruppen	145
Anhang 4-G1.4.5: Nicht interagierende Subgruppen	152
Anhang 4-G1.5: Ergänzende Darstellung zu Gesundheitszustand	181
Anhang 4-G1.5.1: Hauptanalyse	181
Anhang 4-G1.5.2: Supportive Analysen	185
Anhang 4-G1.5.3: Ergänzende Subgruppenanalysen	208
Anhang 4-G1.5.4: Kaplan-Meier Plots Subgruppen	208
Anhang 4-G1.5.5: Nicht interagierende Subgruppen	212
Anhang 4-G1.6: Ergänzende Darstellung zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität	222
Anhang 4-G1.6.1: Hauptanalyse	222
Anhang 4-G1.6.2: Supportive Analysen	230
Anhang 4-G1.6.3: Ergänzende Subgruppenanalysen	272
Anhang 4-G1.6.4: Kaplan-Meier Plots Subgruppen	272
Anhang 4-G1.6.5: Nicht interagierende Subgruppen	279
Anhang 4-G1.7: Ergänzende Darstellung zu Unerwünschte Ereignisse	301
Anhang 4-G1.7.1: Hauptanalyse (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)	301
Anhang 4-G1.7.2: Subgruppenanalysen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)	351
Anhang 4-G1.7.3: Kaplan-Meier Plots Subgruppen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)	351

Anhang 4-G1.7.4: Nicht interagierende Subgruppen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)	400
Anhang 4-G1.7.5: Hauptanalyse (UE nach SOC und PT)	478
Anhang 4-G1.7.6: Subgruppenanalysen (UE nach SOC und PT).....	567
Anhang 4-G1.8: Ergänzende Darstellung zu Todesfällen	600
Anhang 4-G2: Ergänzende Darstellung zu Population A (Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor); Datenschnitt vom 29. August 2024.....	613
Anhang 4-G3: Überblick EORTC QLQ-C30 Skalen.....	1320

Anhang 4-G1: Ergänzende Darstellung zu Population B (Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor); Datenschnitt vom 29. August 2024

Anhang 4-G1.1: Patientendisposition

Table 1: Summary of Patient Disposition - ITT subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=60) n (%)	IdelaR or BendaR (N=62) n (%)	IdelaR (N=48) n (%)	BendaR (N=14) n (%)
Randomized, but never treated	2 (3.3)	6 (9.7)	4 (8.3)	2 (14.3)
Treated	58 (96.7)	56 (90.3)	44 (91.7)	12 (85.7)
Pirtobrutinib				
On treatment*a	19 (31.7)	--	--	--
Off treatment*a	39 (65.0)	--	--	--
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive Disease	26 (43.3)	--	--	--
Pregnancy	0	--	--	--
Physician Decision	0	--	--	--
Protocol Deviation	0	--	--	--
Patient Decision	1 (1.7)	--	--	--
Withdrawal Of Consent	0	--	--	--
Lost To Follow-Up	0	--	--	--
Death	1 (1.7)	--	--	--
Adverse Event	9 (15.0)	--	--	--
Study Terminated By Sponsor	0	--	--	--
Other	2 (3.3)	--	--	--
Idelalisib				
On treatment*a	--	2 (3.2)	2 (4.2)	--
Off treatment*a	--	42 (67.7)	42 (87.5)	--
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive Disease	--	19 (30.6)	19 (39.6)	--

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=60) n (%)	IdelaR or BendaR (N=62) n (%)	IdelaR (N=48) n (%)	BendaR (N=14) n (%)
Pregnancy	--	0	0	--
Physician Decision	--	6 (9.7)	6 (12.5)	--
Protocol Deviation	--	0	0	--
Patient Decision	--	3 (4.8)	3 (6.3)	--
Withdrawal Of Consent	--	1 (1.6)	1 (2.1)	--
Lost To Follow-Up	--	0	0	--
Death	--	2 (3.2)	2 (4.2)	--
Adverse Event	--	11 (17.7)	11 (22.9)	--
Study Terminated By Sponsor	--	0	0	--
Other	--	0	0	--
Bendamustine				
Off treatment*a	--	12 (19.4)	--	12 (85.7)
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive Disease	--	5 (8.1)	--	5 (35.7)
Treatment Completed	--	3 (4.8)	--	3 (21.4)
Pregnancy	--	0	--	0
Physician Decision	--	2 (3.2)	--	2 (14.3)
Protocol Deviation	--	0	--	0
Patient Decision	--	0	--	0
Withdrawal Of Consent	--	0	--	0
Lost To Follow-Up	--	0	--	0
Death	--	1 (1.6)	--	1 (7.1)
Adverse Event	--	1 (1.6)	--	1 (7.1)
Study Terminated By Sponsor	--	0	--	0

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=60) n (%)	IdelaR or BendaR (N=62) n (%)	IdelaR (N=48) n (%)	BendaR (N=14) n (%)
Other	--	0	--	0
Rituximab				
On treatment*a	--	1 (1.6)	1 (2.1)	0
Off treatment*a	--	55 (88.7)	43 (89.6)	12 (85.7)
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive Disease	--	15 (24.2)	10 (20.8)	5 (35.7)
Treatment Completed	--	23 (37.1)	20 (41.7)	3 (21.4)
Pregnancy	--	0	0	0
Physician Decision	--	4 (6.5)	2 (4.2)	2 (14.3)
Protocol Deviation	--	0	0	0
Patient Decision	--	1 (1.6)	1 (2.1)	0
Withdrawal Of Consent	--	1 (1.6)	1 (2.1)	0
Lost To Follow-Up	--	0	0	0
Death	--	5 (8.1)	4 (8.3)	1 (7.1)
Adverse Event	--	5 (8.1)	4 (8.3)	1 (7.1)
Study Terminated By Sponsor	--	0	0	0
Other	--	1 (1.6)	1 (2.1)	0
IdelaR or BendaR				
On any treatment*a	--	2 (3.2)	2 (4.2)	0
Off all treatment*a	--	54 (87.1)	42 (87.5)	12 (85.7)
Reason for discontinuation of last treatment				
Progressive Disease	--	25 (40.3)	20 (41.7)	5 (35.7)
Treatment Completed	--	3 (4.8)	0	3 (21.4)
Pregnancy	--	0	0	0

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=60) n (%)	IdelaR or BendaR (N=62) n (%)	IdelaR (N=48) n (%)	BendaR (N=14) n (%)
Physician Decision	--	7 (11.3)	5 (10.4)	2 (14.3)
Protocol Deviation	--	0	0	0
Patient Decision	--	3 (4.8)	3 (6.3)	0
Withdrawal Of Consent	--	1 (1.6)	1 (2.1)	0
Lost To Follow-Up	--	0	0	0
Death	--	5 (8.1)	4 (8.3)	1 (7.1)
Adverse Event	--	10 (16.1)	9 (18.8)	1 (7.1)
Study Terminated By Sponsor	--	0	0	0
Other	--	0	0	0
On post-treatment-discontinuation follow-up*a b	8 (13.3)	28 (45.2)	22 (45.8)	6 (42.9)
Off post-treatment-discontinuation follow-up*a b	33 (55.0)	32 (51.6)	24 (50.0)	8 (57.1)
Reason for end of study				
Death	26 (43.3)	19 (30.6)	14 (29.2)	5 (35.7)
Withdrawal Of Consent	6 (10.0)	12 (19.4)	9 (18.8)	3 (21.4)
Lost To Follow-Up	0	1 (1.6)	1 (2.1)	0
Study Terminated By Sponsor	0	0	0	0
Other	1 (1.7)	0	0	0
Data Cutoff: 29AUG2024; ITT Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects within category. a: At the time of data cut-off on 29AUG2024 b: Including patients who were off treatment and the patients who were randomized but never treated.				

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_disp_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_disp_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adds

14NOV2024 / 08:04

Table 2: Summary of Patient Disposition - Crossover Period - Crossover ITT subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=23) n (%)
Subjects who Crossed over to Pirtobrutinib*a	23 (37.1)
Pirtobrutinib	
On treatment*b	11 (47.8)
Off treatment*b	12 (52.2)
Reason for discontinuation of treatment	
Progressive Disease	6 (26.1)
Pregnancy	0
Physician Decision	0
Protocol Deviation	0
Patient Decision	0
Withdrawal Of Consent	0
Lost To Follow-Up	0
Death	1 (4.3)
Adverse Event	4 (17.4)
Study Terminated By Sponsor	0
Other	1 (4.3)
On post-treatment-discontinuation follow-up*b	7 (30.4)
Off post-treatment-discontinuation follow-up*b	5 (21.7)
Reason for end of study	
Death	4 (17.4)
Withdrawal Of Consent	0
Lost To Follow-Up	1 (4.3)
Study Terminated By Sponsor	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=23) n (%)
Other	0
Data Cutoff: 29AUG2024; ITT Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in crossover population, who were randomized to Arm B and crossed over to receive at least 1 dose of Pirtobrutinib; n: number of subjects within that category. a: denominator is the total number of subjects randomized to Arm B b: At the time of data cut-off on 29AUG2024	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_disp_co_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_disp_co_itb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adds
14NOV2024 / 08:04

Table 3: Summary of Concomitant Medications - Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
Patients with Concomitant Medication	58 (100)	56 (100)	44 (100)	12 (100)
AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM	18 (31.0)	14 (25.0)	12 (27.3)	2 (16.7)
RAMIPRIL	4 (6.9)	4 (7.1)	3 (6.8)	1 (8.3)
LOSARTAN	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
AMLODIPINE BESILATE;TELMISARTAN	1 (1.7)	0	0	0
AMLODIPINE BESILATE;VALSARTAN	1 (1.7)	0	0	0
CILAZAPRIL	1 (1.7)	0	0	0
ENALAPRIL MALEATE;HYDROCHLOROTHIAZIDE	1 (1.7)	0	0	0
FOSINOPRIL SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
INDAPAMIDE;PERINDOPRIL ERBUMINE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
LISINOPRIL	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
OLMESARTAN	1 (1.7)	0	0	0
OLMESARTAN MEDOXOMIL	1 (1.7)	0	0	0
PERINDOPRIL ARGININE	1 (1.7)	0	0	0
SACUBITRIL;VALSARTAN	1 (1.7)	0	0	0
TELMISARTAN	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
VALSARTAN	1 (1.7)	0	0	0
AMLODIPINE BESILATE;INDAPAMIDE;PERINDOPRIL ARGININE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CAPTOPRIL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ENALAPRIL	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;VALSARTAN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
INDAPAMIDE;PERINDOPRIL ARGININE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
IRBESARTAN	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	6 (10.3)	3 (5.4)	2 (4.5)	1 (8.3)
OXYGEN	6 (10.3)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
CALCIUM FOLINATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
RASBURICASE	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ANALGESICS	29 (50.0)	38 (67.9)	30 (68.2)	8 (66.7)
PARACETAMOL	16 (27.6)	32 (57.1)	25 (56.8)	7 (58.3)
PREGABALIN	4 (6.9)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CODEINE PHOSPHATE;PARACETAMOL	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
METAMIZOLE SODIUM	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
MORPHINE	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
OXYCODONE	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
SUMATRIPTAN	2 (3.4)	0	0	0
ACETYLSALICYLATE LYSINE	1 (1.7)	0	0	0
BUPRENORPHINE	1 (1.7)	0	0	0
BUTALBITAL;CAFFEINE;CODEINE PHOSPHATE;PARACETAMOL	1 (1.7)	0	0	0
BUTALBITAL;CAFFEINE;PARACETAMOL	1 (1.7)	0	0	0
CANNABIDIOL	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
CODEINE PHOSPHATE HEMIHYDRATE;PARACETAMOL	1 (1.7)	0	0	0
DULOJETINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
FENTANYL	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
GABAPENTIN	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
HYDROCODONE BITARTRATE;PARACETAMOL	1 (1.7)	0	0	0
HYDROCODONE;PARACETAMOL	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
MORPHINE SULFATE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MORPHINE SULFATE PENTAHYDRATE	1 (1.7)	0	0	0
NALOXONE;OXYCODONE	1 (1.7)	0	0	0
OXYCODONE HYDROCHLORIDE;PARACETAMOL	1 (1.7)	0	0	0
PARACETAMOL;PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
PARACETAMOL;TRAMADOL HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TRAMADOL	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
HYDROCODONE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
HYDROMORPHONE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
HYDROMORPHONE;ROPIVACAINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
OXYCODONE;PARACETAMOL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PETHIDINE	0	2 (3.6)	1 (2.3)	1 (8.3)
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	0	2 (3.6)	0	2 (16.7)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ANESTHETICS	4 (6.9)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
LIDOCAINE	4 (6.9)	0	0	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE	2 (3.4)	0	0	0
BUPIVACAINE;EPINEPHRINE	1 (1.7)	0	0	0
FENTANYL CITRATE	1 (1.7)	0	0	0
FENTANYL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ANTI-PARKINSON DRUGS	2 (3.4)	0	0	0
PRAMIPEXOLE DIHYDROCHLORIDE MONOHYDRATE	1 (1.7)	0	0	0
SELEGILINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
ANTIANEMIC PREPARATIONS	16 (27.6)	10 (17.9)	10 (22.7)	0
FOLIC ACID	8 (13.8)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
CALCIUM FOLINATE	2 (3.4)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
CYANOCOBALAMIN	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
EPOETIN ALFA	2 (3.4)	0	0	0
FERRIC CARBOXYMALTOSE	2 (3.4)	0	0	0
DARBEPOETIN ALFA	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
EPOETIN ZETA	1 (1.7)	0	0	0
ERYTHROPOIETIN	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
FERRIC HYDROXIDE POLYMALTOSE COMPLEX	1 (1.7)	0	0	0
FERROUS SULFATE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
SACCHARATED IRON OXIDE	1 (1.7)	0	0	0
VITAMIN B12 NOS	1 (1.7)	0	0	0
ASCORBIC ACID;IRON PENTACARBONYL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	47 (81.0)	46 (82.1)	38 (86.4)	8 (66.7)

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
SULFAMETHOXAZOLE;TRIMETHOPRIM	29 (50.0)	36 (64.3)	31 (70.5)	5 (41.7)
AZITHROMYCIN	10 (17.2)	4 (7.1)	3 (6.8)	1 (8.3)
LEVOFLOXACIN	10 (17.2)	5 (8.9)	4 (9.1)	1 (8.3)
AMOXICILLIN	8 (13.8)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
AMOXICILLIN;CLAVULANIC ACID	8 (13.8)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DOXYCYCLINE	7 (12.1)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
AMOXICILLIN TRIHYDRATE;CLAVULANATE POTASSIUM	6 (10.3)	5 (8.9)	3 (6.8)	2 (16.7)
CIPROFLOXACIN	5 (8.6)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PIPERACILLIN SODIUM;TAZOBACTAM SODIUM	5 (8.6)	3 (5.4)	2 (4.5)	1 (8.3)
AMOXICILLIN;CLAVULANATE POTASSIUM	4 (6.9)	0	0	0
CEFTRIAZONE	4 (6.9)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
VANCOMYCIN	4 (6.9)	3 (5.4)	2 (4.5)	1 (8.3)
CEFTAZIDIME	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CEFUROXIME	3 (5.2)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
DOXYCYCLINE HYCLATE	3 (5.2)	0	0	0
METRONIDAZOLE	3 (5.2)	0	0	0
AMIKACIN	2 (3.4)	0	0	0
AMOXICILLIN SODIUM;CLAVULANATE POTASSIUM	2 (3.4)	0	0	0
CEFALEXIN	2 (3.4)	0	0	0
CEFDITOREN	2 (3.4)	0	0	0
CEFEPIME HYDROCHLORIDE	2 (3.4)	0	0	0
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2 (3.4)	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
MEROPENEM	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
MEROPENEM TRIHYDRATE	2 (3.4)	0	0	0
PIPERACILLIN;TAZOBACTAM	2 (3.4)	0	0	0
AMPICILLIN SODIUM;SULBACTAM SODIUM	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
AZTREONAM	1 (1.7)	0	0	0
CEFADROXIL	1 (1.7)	0	0	0
CEFAZOLIN	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CEFDINIR	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CEFDITOREN PIVOXIL	1 (1.7)	0	0	0
CEFEPIME	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CEFPODOXIME	1 (1.7)	0	0	0
CEFPODOXIME PROXETIL	1 (1.7)	0	0	0
CEFTOBIPROLE	1 (1.7)	0	0	0
CIPROFLOXACIN LACTATE	1 (1.7)	0	0	0
CLARITHROMYCIN	1 (1.7)	0	0	0
CLINDAMYCIN	1 (1.7)	0	0	0
DAPTOMYCIN	1 (1.7)	0	0	0
FLUCLOXACILLIN	1 (1.7)	0	0	0
GENTAMICIN	1 (1.7)	0	0	0
IMIPENEM	1 (1.7)	0	0	0
NITROFURANTOIN	1 (1.7)	0	0	0
PHENOXYMETHYLPENICILLIN	1 (1.7)	0	0	0
PHENOXYMETHYLPENICILLIN POTASSIUM	1 (1.7)	0	0	0
PIPERACILLIN	1 (1.7)	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
SPIRAMYCIN	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
AMOXICILLIN TRIHYDRATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CEFIXIME	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CEFOPERAZONE SODIUM;SULBACTAM SODIUM	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
CEFTRIAXONE SODIUM	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CEFUROXIME SODIUM	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
FOSFOMYCIN TROMETAMOL	0	3 (5.4)	2 (4.5)	1 (8.3)
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
NEMONOXACIN MALATE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
PRISTINAMYCIN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
SULFAMETROLE;TRIMETHOPRIM	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
TRIMETHOPRIM	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS FOR DERMATOLOGICAL USE	5 (8.6)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MUPIROCIN	3 (5.2)	0	0	0
FUSIDIC ACID	1 (1.7)	0	0	0
SULFADIAZINE SILVER	1 (1.7)	0	0	0
METRONIDAZOLE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS	9 (15.5)	16 (28.6)	15 (34.1)	1 (8.3)
LOPERAMIDE	5 (8.6)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
NYSTATIN	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS;LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 (1.7)	0	0	0
LACTOBACILLUS RHAMNOSUS	1 (1.7)	0	0	0
RIFAXIMIN	1 (1.7)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
ATROPINE SULFATE;DIPHENOXYLATE HYDROCHLORIDE	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ATROPINE;DIPHENOXYLATE	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM;BIFIDOBACTERIUM LACTIS;INULIN;LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM;LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS;LACTOBACILLUS BREVIS;LACTOBACILLUS BULGARICUS;LACTOBACILLUS CASEI;LACTOBACILLUS PARACASEI;	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
BIFIDOBACTERIUM BREVE;BIFIDOBACTERIUM INFANTIS;BIFIDOBACTERIUM LONGUM;LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM;LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS;LACTOBACILLUS BULGARICUS;LACTOBACILLUS PARACASEI;	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
BUDESONIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DIOSMECTITE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	0	8 (14.3)	7 (15.9)	1 (8.3)
MESALAZINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
NIFUROXAZIDE	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
PROBIOTICS NOS	0	3 (5.4)	3 (6.8)	0
RACECADOTRIL	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
SACCHAROMYCES BOULARDII	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	6 (10.3)	17 (30.4)	7 (15.9)	10 (83.3)
ONDANSETRON	4 (6.9)	10 (17.9)	5 (11.4)	5 (41.7)
PROCHLORPERAZINE	1 (1.7)	0	0	0
PROCHLORPERAZINE MALEATE	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
PROMETHAZINE	1 (1.7)	0	0	0
APREPITANT	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
AZASETROX HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
CANNABIS SATIVA	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
FOSAPREPITANT MEGLUMINE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
GLUCOSE;TROPISETRON HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
GRANISETRON	0	3 (5.4)	0	3 (25.0)
GRANISETRON HYDROCHLORIDE	0	2 (3.6)	1 (2.3)	1 (8.3)
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
PHENIRAMINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TROPISETRON HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
ANTIEPILEPTICS	2 (3.4)	4 (7.1)	3 (6.8)	1 (8.3)
OXCARBAZEPINE	1 (1.7)	0	0	0
TOPIRAMATE	1 (1.7)	0	0	0
ZONISAMIDE	1 (1.7)	0	0	0
CLONAZEPAM	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
LAMOTRIGINE	0	3 (5.4)	3 (6.8)	0
ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	3 (5.2)	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
CHLORHEXIDINE;NYSTATIN	1 (1.7)	0	0	0
KETOCONAZOLE	1 (1.7)	0	0	0
NYSTATIN	1 (1.7)	0	0	0
ANTIGOUT PREPARATIONS	29 (50.0)	34 (60.7)	26 (59.1)	8 (66.7)
ALLOPURINOL	28 (48.3)	33 (58.9)	25 (56.8)	8 (66.7)
FEBUXOSTAT	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ANTIHEMORRHAGICS	5 (8.6)	3 (5.4)	2 (4.5)	1 (8.3)
TRANEXAMIC ACID	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
COLLAGEN	1 (1.7)	0	0	0
FACTOR II (PROTHROMBIN);FACTOR IX;FACTOR VII (PROCONVERTIN);FACTOR X (STUART PROWER FACTOR);PROTEIN C (COAGULATION INHIBITOR);PROTEIN S	1 (1.7)	0	0	0
FACTOR VIII (ANTIHAEMOPHILIC FACTOR)	1 (1.7)	0	0	0
ROMIPLOSTIM	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ELTROMBOPAG	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	10 (17.2)	32 (57.1)	23 (52.3)	9 (75.0)
CETIRIZINE	4 (6.9)	5 (8.9)	3 (6.8)	2 (16.7)
DIPHENHYDRAMINE	3 (5.2)	5 (8.9)	4 (9.1)	1 (8.3)
CHLORPHENAMINE	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
DESLORATADINE	1 (1.7)	0	0	0
EPINASTINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
FEXOFENADINE	1 (1.7)	0	0	0
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
LORATADINE	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (8.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
CHLOROPYRAMINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CHLORPHENAMINE MALEATE	0	5 (8.9)	3 (6.8)	2 (16.7)
CLEMASTINE	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
CLEMASTINE FUMARATE	0	4 (7.1)	4 (9.1)	0
DEXCHLORPHENIRAMINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
DIMENHYDRINATE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
DIMETINDENE MALEATE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	0	7 (12.5)	5 (11.4)	2 (16.7)
HYDROXYZINE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
PHENIRAMINE MALEATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PROMETHAZINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ANTIHYPERTENSIVES	2 (3.4)	0	0	0
DOXAZOSIN	1 (1.7)	0	0	0
MOXONIDINE	1 (1.7)	0	0	0
ANTINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	10 (17.2)	6 (10.7)	6 (13.6)	0
IBUPROFEN	4 (6.9)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
NAPROXEN	2 (3.4)	0	0	0
BENZYDAMINE	1 (1.7)	0	0	0
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM DIHYDRATE;NAPROXEN	1 (1.7)	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
KETOROLAC	1 (1.7)	0	0	0
LOXOPROFEN	1 (1.7)	0	0	0
DEXKETOPROFEN TROMETAMOL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DICLOFENAC	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DICLOFENAC SODIUM	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MELOXICAM	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	9 (15.5)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
NYSTATIN	4 (6.9)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
FLUCONAZOLE	3 (5.2)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
CASPOFUNGIN	1 (1.7)	0	0	0
ISAVUCONAZOLE	1 (1.7)	0	0	0
ANTINEOPLASTIC AGENTS	1 (1.7)	0	0	0
FLUOROURACIL	1 (1.7)	0	0	0
ANTIPROTOZOALS	2 (3.4)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
ATOVAQUONE	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
METRONIDAZOLE	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ANTIPRURITICS, INCL. ANTIHISTAMINES, ANESTHETICS, ETC.	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
LIDOCAINE	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
LIDOCAINE;PRILOCAINE	1 (1.7)	0	0	0
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (1.7)	0	0	0
CETRIMIDE;CHLORHEXIDINE GLUCONATE	1 (1.7)	0	0	0
ANTITHROMBOTIC AGENTS	20 (34.5)	19 (33.9)	17 (38.6)	2 (16.7)
ACETYLSALICYLIC ACID	7 (12.1)	6 (10.7)	6 (13.6)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
APIXABAN	7 (12.1)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
ENOXAPARIN SODIUM	4 (6.9)	5 (8.9)	5 (11.4)	0
CLOPIDOGREL	3 (5.2)	0	0	0
RIVAROXABAN	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
BEMIPARIN	1 (1.7)	0	0	0
CLOPIDOGREL BISULFATE	1 (1.7)	0	0	0
EDOXABAN TOSILATE	1 (1.7)	0	0	0
ENOXAPARIN	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
HEPARIN SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
NADROPARIN CALCIUM	1 (1.7)	0	0	0
ACETYLSALICYLIC ACID;ALUMINIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM HYDROXIDE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
ALTEPLASE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CILOSTAZOL	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
EDOXABAN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
FONDAPARINUX SODIUM	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
HEPARIN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
PARNAPARIN SODIUM	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	36 (62.1)	45 (80.4)	37 (84.1)	8 (66.7)
ACICLOVIR	12 (20.7)	28 (50.0)	23 (52.3)	5 (41.7)
VALACICLOVIR	9 (15.5)	10 (17.9)	8 (18.2)	2 (16.7)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	7 (12.1)	6 (10.7)	4 (9.1)	2 (16.7)
NIRMATRELVIR;RITONAVIR	4 (6.9)	6 (10.7)	6 (13.6)	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
LAMIVUDINE	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ENTECAVIR	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
MOLNUPIRAVIR	2 (3.4)	0	0	0
OSELTAMIVIR	2 (3.4)	0	0	0
REMDESIVIR	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
FAMCICLOVIR	1 (1.7)	0	0	0
OSELTAMIVIR PHOSPHATE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TENOFOVIR ALAFENAMIDE FUMARATE	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM SULFATE DIHYDRATE;DRYOPTERIS CRASSIRHIZOMA RHIZOME;EPHEDRA SPP. HERB;FORSYTHIA SUSPENSUA FRUIT;GLYCYRRHIZA SPP. ROOT WITH RHIZOME;HOULTTUYNIA CORDATA HERB;ISATIS TINCTORIA SUBSP. TINCTORIA ROOT;	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
VALGANCICLOVIR	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
BETA BLOCKING AGENTS	14 (24.1)	14 (25.0)	11 (25.0)	3 (25.0)
BISOPROLOL	4 (6.9)	4 (7.1)	3 (6.8)	1 (8.3)
BISOPROLOL FUMARATE	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
METOPROLOL SUCCINATE	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ATENOLOL	1 (1.7)	0	0	0
CARVEDILOL	1 (1.7)	0	0	0
METOPROLOL	1 (1.7)	3 (5.4)	1 (2.3)	2 (16.7)
METOPROLOL TARTRATE	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
NEBIVOLOL	1 (1.7)	0	0	0
PROPRANOLOL	1 (1.7)	0	0	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
SOTALOL	1 (1.7)	0	0	0
SOTALOL HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
BILE AND LIVER THERAPY	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DL-METHIONINE;GLYCINE;GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT	1 (1.7)	0	0	0
URSODEOXYCHOLIC ACID	1 (1.7)	0	0	0
PHOSPHOLIPIDS SOYBEAN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	4 (6.9)	7 (12.5)	5 (11.4)	2 (16.7)
SODIUM CHLORIDE	3 (5.2)	6 (10.7)	5 (11.4)	1 (8.3)
AMINO ACIDS NOS;ELECTROLYTES NOS;GLUCOSE;THIAMINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE;SORBITOL	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
POTASSIUM CHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
POTASSIUM PHOSPHATE	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM ACETATE TRIHYDRATE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM CITRATE DIHYDRATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
GLUCOSE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MAGNESIUM ASPARTATE;POTASSIUM ASPARTATE;SORBITOL	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	9 (15.5)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
AMLODIPINE	4 (6.9)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
AMLODIPINE BESILATE	2 (3.4)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
LERCANIDIPINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
NIFEDIPINE	1 (1.7)	0	0	0
VERAPAMIL HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
CARDIAC THERAPY	9 (15.5)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
AMIODARONE	2 (3.4)	0	0	0
GLYCERYL TRINITRATE	2 (3.4)	0	0	0
AMIODARONE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
EPINEPHRINE	1 (1.7)	0	0	0
FLECAINIDE	1 (1.7)	0	0	0
ISOSORBIDE MONONITRATE	1 (1.7)	0	0	0
IVABRADINE	1 (1.7)	0	0	0
NOREPINEPHRINE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DIGOXIN	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
CONTRAST MEDIA	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
GADOTERIDOL	1 (1.7)	0	0	0
IOPAMIDOL	1 (1.7)	0	0	0
IOHEXOL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	17 (29.3)	36 (64.3)	28 (63.6)	8 (66.7)
PREDNISONE	8 (13.8)	8 (14.3)	7 (15.9)	1 (8.3)
DEXAMETHASONE	4 (6.9)	7 (12.5)	2 (4.5)	5 (41.7)
PREDNISOLONE	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
METHYLPREDNISOLONE	2 (3.4)	10 (17.9)	9 (20.5)	1 (8.3)
METHYLPREDNISOLONE ACETATE	2 (3.4)	0	0	0
BETAMETHASONE	1 (1.7)	0	0	0
BETAMETHASONE;DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	1 (1.7)	0	0	0
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	0	4 (7.1)	3 (6.8)	1 (8.3)
GLUCOCORTICIDS	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
HYDROCORTISONE	0	7 (12.5)	5 (11.4)	2 (16.7)
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	0	5 (8.9)	4 (9.1)	1 (8.3)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	0	8 (14.3)	7 (15.9)	1 (8.3)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	5 (8.6)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
CLOBETASOL PROPIONATE	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
CLOBETASONE BUTYRATE	1 (1.7)	0	0	0
DESONIDE	1 (1.7)	0	0	0
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (1.7)	0	0	0
BETAMETHASONE DIPROPIONATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TRIAMCINOLONE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
COUGH AND COLD PREPARATIONS	9 (15.5)	8 (14.3)	7 (15.9)	1 (8.3)
ACETYLCYSTEINE	3 (5.2)	2 (3.6)	2 (4.5)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
BENZONATATE	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CARBOCISTEINE	2 (3.4)	0	0	0
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
CHLORPHENAMINE MALEATE;DIHYDROCODEINE PHOSPHATE;METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL	1 (1.7)	0	0	0
CODEINE PHOSPHATE	1 (1.7)	0	0	0
CODEINE;GUAIFENESIN	1 (1.7)	0	0	0
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	1 (1.7)	0	0	0
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE	1 (1.7)	0	0	0
GUAIFENESIN	1 (1.7)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
CODEINE PHOSPHATE;PLATYCODON GRANDIFLORUS	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
DEXTROMETHORPHAN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ERDOSTEINE	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
MUCOLYTICS	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PANCREATIN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DIURETICS	6 (10.3)	5 (8.9)	5 (11.4)	0
FUROSEMIDE	5 (8.6)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
SPIRONOLACTONE	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ACETAZOLAMIDE	1 (1.7)	0	0	0
CANRENONE	1 (1.7)	0	0	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
AMILORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
HYDROCHLOROTHIAZIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TORASEMIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	24 (41.4)	28 (50.0)	19 (43.2)	9 (75.0)
OMEPRAZOLE	6 (10.3)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
LANSOPRAZOLE	5 (8.6)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	5 (8.6)	8 (14.3)	6 (13.6)	2 (16.7)
PANTOPRAZOLE	4 (6.9)	7 (12.5)	5 (11.4)	2 (16.7)
ALUMINIUM HYDROXIDE;CHONDROITIN SULFATE SODIUM;HYALURONATE SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
ALUMINIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM HYDROXIDE	1 (1.7)	0	0	0
ALUMINIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM TRISILICATE	1 (1.7)	0	0	0
ESOMEPRAZOLE	1 (1.7)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
FAMOTIDINE	1 (1.7)	6 (10.7)	2 (4.5)	4 (33.3)
LAFUTIDINE	1 (1.7)	0	0	0
MAGNESIUM OXIDE	1 (1.7)	0	0	0
RANITIDINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
REBAMIPIDE	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM CARBONATE;SODIUM ALGINATE;SODIUM BICARBONATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ILAPRAZOLE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
MAGNESIUM HYDROXIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
SUCRALFATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DRUGS FOR CONSTIPATION	3 (5.2)	8 (14.3)	7 (15.9)	1 (8.3)
DOCUSATE SODIUM;SENNOSIDE A+B	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
MACROGOL 4000	1 (1.7)	0	0	0
SENNOSIDE A+B CALCIUM	1 (1.7)	0	0	0
BISACODYL	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
DOCUSATE SODIUM	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
GLYCEROL	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
LACTULOSE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MACROGOL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MACROGOL 3350	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MACROGOL 3350;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM BICARBONATE;SODIUM CHLORIDE	0	2 (3.6)	1 (2.3)	1 (8.3)
SENN ALEXANDRINA	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
SODIUM PICOSULFATE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
WHEAT DEXTRIN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	11 (19.0)	8 (14.3)	6 (13.6)	2 (16.7)
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	4 (6.9)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
METOCLOPRAMIDE	3 (5.2)	3 (5.4)	1 (2.3)	2 (16.7)
GLYCOPYRRONIUM BROMIDE	2 (3.4)	0	0	0
DICYCLOVERINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
DOMPERIDONE	1 (1.7)	0	0	0
BUTYLSCOPOLAMINE BROMIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
MEBEVERINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PHLOROGLUCINOL	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
SIMETICONE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TRIMEBUTINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	10 (17.2)	7 (12.5)	5 (11.4)	2 (16.7)
IPRATROPIUM BROMIDE	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
SALBUTAMOL	3 (5.2)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
SALBUTAMOL SULFATE	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE;FORMOTEROL FUMARATE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
BECLOMETASONE DIPROPIONATE;FORMOTEROL FUMARATE;GLYCOPYRRONIUM BROMIDE	1 (1.7)	0	0	0
BUDESONIDE	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (2.3)	1 (8.3)
BUDESONIDE;FORMOTEROL FUMARATE	1 (1.7)	0	0	0
GLYCOPYRRONIUM BROMIDE;INDACATEROL MALEATE	1 (1.7)	0	0	0
GUAIFENESIN;THEOPHYLLINE	1 (1.7)	0	0	0
IPRATROPIUM BROMIDE;SALBUTAMOL SULFATE	1 (1.7)	0	0	0
MONTELUKAST	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
OLODATEROL HYDROCHLORIDE;TIOTROPIUM BROMIDE	1 (1.7)	0	0	0
OMALIZUMAB	1 (1.7)	0	0	0
TERBUTALINE SULFATE	1 (1.7)	0	0	0
BECLOMETASONE DIPROPIONATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
EPINEPHRINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
FLUTICASONE;SALMETEROL	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
IPRATROPIUM;SALBUTAMOL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MOMETASONE FUROATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
SALMETEROL XINAFOATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TIOTROPIUM BROMIDE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
ZOLEDRONIC ACID	1 (1.7)	0	0	0
PAMIDRONATE DISODIUM	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
DRUGS USED IN DIABETES	15 (25.9)	13 (23.2)	11 (25.0)	2 (16.7)
INSULIN GLARGINE	7 (12.1)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
METFORMIN HYDROCHLORIDE	5 (8.6)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
METFORMIN	3 (5.2)	7 (12.5)	5 (11.4)	2 (16.7)
DAPAGLIFLOZIN PROPANEDIOL MONOHYDRATE	2 (3.4)	0	0	0
GLICLAZIDE	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
GLIMEPIRIDE	2 (3.4)	0	0	0
INSULIN ASPART	2 (3.4)	0	0	0
METFORMIN HYDROCHLORIDE;SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE	2 (3.4)	0	0	0
DAPAGLIFLOZIN PROPANEDIOL MONOHYDRATE;METFORMIN HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
DULAGLUTIDE	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
EMPAGLIFLOZIN	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
EMPAGLIFLOZIN;METFORMIN HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
EVOGLIPTIN TARTRATE	1 (1.7)	0	0	0
EVOGLIPTIN TARTRATE;METFORMIN HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
INSULIN ASPART;INSULIN ASPART PROTAMINE	1 (1.7)	0	0	0
INSULIN HUMAN	1 (1.7)	0	0	0
INSULIN NOS	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
LINAGLIPTIN	1 (1.7)	0	0	0
METFORMIN;PIOGLITAZONE	1 (1.7)	0	0	0
SEMAGLUTIDE	1 (1.7)	0	0	0
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	1 (1.7)	0	0	0
GLIPIZIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
INSULIN BOVINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
INSULIN LISPRO	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, INTERMEDIATE-ACTING	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
SITAGLIPTIN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	2 (3.4)	0	0	0
AMMONIUM LACTATE	1 (1.7)	0	0	0
UREA	1 (1.7)	0	0	0
ENDOCRINE THERAPY	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MEGESTROL ACETATE	2 (3.4)	0	0	0
MEGESTROL	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
GENERAL NUTRIENTS	1 (1.7)	0	0	0
CARBOHYDRATES NOS;FATS NOS;MINERALS NOS;PROTEINS NOS;VITAMINS NOS	1 (1.7)	0	0	0
GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CLOTTRIMAZOLE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
METRONIDAZOLE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
IMMUNE SERA AND IMMUNOGLOBULINS	12 (20.7)	9 (16.1)	6 (13.6)	3 (25.0)
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	10 (17.2)	6 (10.7)	3 (6.8)	3 (25.0)
CILGAVIMAB;TIXAGEVIMAB	2 (3.4)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
BEZLOTOXUMAB	1 (1.7)	0	0	0
IMMUNOSTIMULANTS	11 (19.0)	14 (25.0)	12 (27.3)	2 (16.7)
FILGRASTIM	10 (17.2)	9 (16.1)	9 (20.5)	0
GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
FILGRASTIM SNDZ	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
PEGFILGRASTIM	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
PEGFILGRASTIM CBQV	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PEGYLATED GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR	0	2 (3.6)	1 (2.3)	1 (8.3)
LIPID MODIFYING AGENTS	17 (29.3)	13 (23.2)	11 (25.0)	2 (16.7)
ATORVASTATIN	10 (17.2)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ATORVASTATIN CALCIUM	4 (6.9)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
EZETIMIBE	2 (3.4)	3 (5.4)	2 (4.5)	1 (8.3)
FENOFIBRATE	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
ROSUVASTATIN CALCIUM	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
NICOTINIC ACID	1 (1.7)	0	0	0
PRAVASTATIN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
SIMVASTATIN	0	2 (3.6)	1 (2.3)	1 (8.3)
MINERAL SUPPLEMENTS	10 (17.2)	11 (19.6)	11 (25.0)	0
CALCIUM CARBONATE;COLECALCIFEROL	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
MAGNESIUM	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
POTASSIUM CHLORIDE	2 (3.4)	6 (10.7)	6 (13.6)	0
CALCIUM	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CALCIUM CARBONATE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CITRIC ACID;POTASSIUM BICARBONATE;POTASSIUM CITRATE	1 (1.7)	0	0	0
MAGNESIUM ASPARTATE	1 (1.7)	0	0	0
MAGNESIUM CHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
POTASSIUM GLUCONATE	1 (1.7)	0	0	0
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC;POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM GLUCONATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MAGNESIUM GLUCONATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MAGNESIUM LACTATE;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
POTASSIUM BICARBONATE;POTASSIUM CITRATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
SODIUM CHLORIDE	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
MUSCLE RELAXANTS	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
METHOCARBAMOL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
NASAL PREPARATIONS	9 (15.5)	5 (8.9)	3 (6.8)	2 (16.7)
FLUTICASONE PROPIONATE	4 (6.9)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ACETYLCYSTEINE	1 (1.7)	0	0	0
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (1.7)	0	0	0
MOMETASONE	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
MOMETASONE FUROATE	1 (1.7)	0	0	0
PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
SEA WATER	1 (1.7)	0	0	0
SODIUM BICARBONATE;SODIUM CHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
SODIUM CHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
XYLOMETAZOLINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
AZELASTINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
BECLOMETASONE DIPROPIONATE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
IPRATROPIUM	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
MUPIROCIN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
OPHTHALMOLOGICALS	11 (19.0)	4 (7.1)	3 (6.8)	1 (8.3)
LATANOPROST	2 (3.4)	0	0	0
ATROPINE	1 (1.7)	0	0	0
BIMATOPROST	1 (1.7)	0	0	0
BROMFENAC SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
CARMELLOSE SODIUM;GLYCEROL	1 (1.7)	0	0	0
CHLORAMPHENICOL	1 (1.7)	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
CICLOSPORIN	1 (1.7)	0	0	0
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	1 (1.7)	0	0	0
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE;NETILMICIN SULFATE	1 (1.7)	0	0	0
DEXAMETHASONE;OXYTETRACYCLINE	1 (1.7)	0	0	0
DEXAMETHASONE;TOBRAMYCIN	1 (1.7)	0	0	0
DORZOLAMIDE;TIMOLOL	1 (1.7)	0	0	0
HYALURONATE SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
NETARSUDIL MESILATE	1 (1.7)	0	0	0
PICLOXYDINE DIHYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
PRANOPROFEN	1 (1.7)	0	0	0
PREDNISOLONE	1 (1.7)	0	0	0
RANIBIZUMAB	1 (1.7)	0	0	0
TAFLUPROST	1 (1.7)	0	0	0
BACITRACIN ZINC;POLYMYXIN B SULFATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
BRIMONIDINE;TIMOLOL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CARMELLOSE SODIUM	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
DEXAMETHASONE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE;TIMOLOL MALEATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
GUARAPROLOSE;HYALURONATE SODIUM;MACROGOL 400;PROPYLENE GLYCOL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
KETOROLAC TROMETHAMINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MACROGOL 400;PROPYLENE GLYCOL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	2 (3.4)	0	0	0
THIOCTIC ACID	1 (1.7)	0	0	0
VARIOUS ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	1 (1.7)	0	0	0
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	3 (5.2)	4 (7.1)	4 (9.1)	0
ACETYLCARNITINE;RIBES NIGRUM;THIOCTIC ACID	1 (1.7)	0	0	0
CHOLINE ALFOSCERATE	1 (1.7)	0	0	0
METHADONE	1 (1.7)	0	0	0
ACETYLLAUCINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
BETAHISTINE HYDROCHLORIDE	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
NICOTINE POLACRILEX	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	1 (1.7)	0	0	0
BACTERIA LYSATE NOS	1 (1.7)	0	0	0
OTOLOGICALS	1 (1.7)	0	0	0
ACETIC ACID;DEXAMETHASONE;NEOMYCIN SULFATE	1 (1.7)	0	0	0
PSYCHOANALEPTICS	11 (19.0)	7 (12.5)	5 (11.4)	2 (16.7)
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	2 (3.4)	0	0	0
CITALOPRAM	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
SERTRALINE	2 (3.4)	0	0	0
ACETYLCARNITINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
ESCITALOPRAM	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
FLUOXETINE	1 (1.7)	0	0	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
MIRTAZAPINE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
BUPROPION	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
LAMOTRIGINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MEMANTINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
METHYLPHENIDATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PSYCHOLEPTICS	12 (20.7)	11 (19.6)	9 (20.5)	2 (16.7)
LORAZEPAM	3 (5.2)	4 (7.1)	3 (6.8)	1 (8.3)
MIDAZOLAM	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
BROTIZOLAM	1 (1.7)	0	0	0
DIAZEPAM	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
FLURAZEPAM HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
LEMBOREXANT	1 (1.7)	0	0	0
MELATONIN	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (2.3)	1 (8.3)
PROCHLORPERAZINE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
RISPERIDONE	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (8.3)
ZOLPIDEM	1 (1.7)	0	0	0
ZOLPIDEM TARTRATE	1 (1.7)	0	0	0
ZOPICLONE	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ALPRAZOLAM	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ARIPIRAZOLE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CHLORPROMAZINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
ESZOPICLONE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
HYDROXYZINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
LITHIUM	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
OLANZAPINE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
QUETIAPINE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
QUETIAPINE FUMARATE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
VALPROATE SEMISODIUM	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
ZALEPLON	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	2 (3.4)	0	0	0
DYDROGESTERONE;ESTRADIOL	1 (1.7)	0	0	0
PRASTERONE	1 (1.7)	0	0	0
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	5 (8.6)	4 (7.1)	2 (4.5)	2 (16.7)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM CHLORIDE;CARMELLOSE SODIUM;MAGNESIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC;SODIUM CHLORIDE;SORBITOL	1 (1.7)	0	0	0
CHLORHEXIDINE	1 (1.7)	0	0	0
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	1 (1.7)	0	0	0
MAGIC MOUTHWASH	1 (1.7)	0	0	0
SODIUM CHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
ALUMINIUM HYDROXIDE;DIPHENHYDRAMINE;LIDOCAIN E;MAGNESIUM HYDROXIDE	0	2 (3.6)	1 (2.3)	1 (8.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
BENZYDAMINE HYDROCHLORIDE;CHLORHEXIDINE GLUCONATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
NYSTATIN	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
THROAT PREPARATIONS	1 (1.7)	0	0	0
DEQUALINIUM CHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
THYROID THERAPY	4 (6.9)	12 (21.4)	9 (20.5)	3 (25.0)
LEVOTHYROXINE	2 (3.4)	4 (7.1)	3 (6.8)	1 (8.3)
LEVOTHYROXINE SODIUM	2 (3.4)	7 (12.5)	5 (11.4)	2 (16.7)
THIAMAZOLE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
DICLOFENAC	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
UROLOGICALS	12 (20.7)	12 (21.4)	9 (20.5)	3 (25.0)
TAMSULOSIN	4 (6.9)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	3 (5.2)	7 (12.5)	4 (9.1)	3 (25.0)
AVANAFIL	1 (1.7)	0	0	0
FINASTERIDE	1 (1.7)	0	0	0
FINASTERIDE;TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
LYCOPENE;SELENIUM;SERENOA REPENS	1 (1.7)	0	0	0
SERENOA REPENS EXTRACT	1 (1.7)	0	0	0
SILDENAFIL	1 (1.7)	0	0	0
SILODOSIN	1 (1.7)	0	0	0
TADALAFIL	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
DUTASTERIDE	0	2 (3.6)	0	2 (16.7)
MIRABEGRON	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
SOLIFENACIN SUCCINATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TERAZOSIN	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TERAZOSIN HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
VACCINES	3 (5.2)	0	0	0
INFLUENZA VACCINE	2 (3.4)	0	0	0
COVID-19 VACCINE	1 (1.7)	0	0	0
INFLUENZA VACCINE INACT SPLIT 4V	1 (1.7)	0	0	0
VARICELLA ZOSTER VACCINE	1 (1.7)	0	0	0
VASOPROTECTIVES	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ALLANTOIN;DEXPANTHENOL;HEPARIN SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
DIOSMIN;HESPERIDIN	1 (1.7)	0	0	0
ASCORBIC ACID;HESPERIDIN METHYL CHALCONE;RUSCUS ACULEATUS	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
VITAMINS	10 (17.2)	14 (25.0)	11 (25.0)	3 (25.0)
COLECALCIFEROL	6 (10.3)	8 (14.3)	7 (15.9)	1 (8.3)
ASCORBIC ACID	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CYANOCOBALAMIN;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE;THIAMINE DISULFIDE PHOSPHATE	1 (1.7)	0	0	0
RETINOL ACETATE	1 (1.7)	0	0	0
VITAMINS NOS	1 (1.7)	4 (7.1)	3 (6.8)	1 (8.3)

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
BENFOTIAMINE;CYANOCOBALAMIN;PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
CALCIFEDIOL	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
VITAMIN D NOS	0	2 (3.6)	0	2 (16.7)
VITAMIN E NOS	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TERMS NOT CODED AT ATC LEVEL	7 (12.1)	13 (23.2)	11 (25.0)	2 (16.7)
IMMUNOGLOBULINS NOS	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (1.7)	0	0	0
ANTIBIOTICS	1 (1.7)	0	0	0
CORYDALIS YANHUSUO TUBER;IPOMOEANIL SEED	1 (1.7)	0	0	0
IMMUNOGLOBULINS	1 (1.7)	0	0	0
OMEGA-3 FATTY ACIDS	1 (1.7)	0	0	0
PLANTAGO OVATA	1 (1.7)	0	0	0
TONICS	1 (1.7)	0	0	0
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
FERRIC GLUCONATE TRIHYDRATE	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
NASAL PREPARATIONS	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
NUTRIENTS NOS	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PLANTAGO INDICA	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
PRUNUS DOMESTICA	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
ATC Level 2 Term Preferred Term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
SENNA SPP.	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
TIMONACIC	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects who received medication; ATC: Anatomic Therapeutic Chemical. Note: The reported medication term is assigned to a therapeutic class and preferred term using the World Health Organization Drug Dictionary (March 2023 Global B3 version). The results are presented in the descending order of incidence in the Pirtobrutinib column. A subject is counted only once for each ATC class and preferred term.				

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_conmed_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_conmed_saafb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adcm
14NOV2024 / 08:07

Table 4: Summary of Drug Exposure - Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm A	Arm B			
	Pirtobrutinib (N=58)	IdelaR (N=44)		BendaR (N=12)	
	n (%)	Idelalisib n (%)	Rituximab n (%)	Bendamustine n (%)	Rituximab n (%)
Number of subjects who received study drug *a	58 (100.0)	44 (100.0)	44 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Cycles received per subject: Pirtobrutinib or Idelalisib *b					
Subjects who received <1 - 3 cycles	7 (12.1)	15 (34.1)	--	--	--
Subjects who received 4 - 6 cycles	10 (17.2)	5 (11.4)	--	--	--
Subjects who received 7 - 9 cycles	4 (6.9)	7 (15.9)	--	--	--
Subjects who received 10 - 12 cycles	4 (6.9)	8 (18.2)	--	--	--
Subjects who received 13 - 18 cycles	11 (19.0)	5 (11.4)	--	--	--
Subjects who received 19 - 24 cycles	16 (27.6)	2 (4.5)	--	--	--
Subjects who received 25 - 30 cycles	4 (6.9)	2 (4.5)	--	--	--
Subjects who received 31 - 36 cycles	2 (3.4)	0	--	--	--
Cycles received per subject: Bendamustine or Rituximab *b					
Subjects who received <1 - 3 cycles	--	--	16 (36.4)	8 (66.7)	8 (66.7)
Subjects who received 4 - 6 cycles	--	--	28 (63.6)	4 (33.3)	4 (33.3)
Subjects who received > 6 cycles	--	--	0	0	0
Duration on Therapy (months) *c					
Mean (SD)	12.85 (7.963)	7.38 (6.309)	4.18 (1.754)	2.70 (2.218)	2.82 (2.153)
Median (Q1, Q3)	13.49 (4.17, 19.61)	7.05 (2.17, 10.10)	5.03 (2.60, 5.52)	1.48 (0.95, 4.68)	2.35 (0.92, 4.65)
Min, Max	0.10, 29.37	0.30, 26.84	0.92, 6.77	0.95, 6.93	0.92, 6.90

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B			
	Pirtobrutinib (N=58)	IdelaR (N=44)		BendaR (N=12)	
	n (%)	Idelalisib n (%)	Rituximab n (%)	Bendamustine n (%)	Rituximab n (%)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects within category. a: Number of subjects who received at least one dose of study drug (either partial or complete). b: Patient is considered to have received a treatment cycle after receiving at least one dose of study drug (either partial or complete). c: Duration of therapy is calculated as (date of last dose - date of first dose + 1)/30.4375 for Pirtobrutinib and Idelalisib; For Bendamustine and Rituximab, duration of therapy is calculated as (date of last dose - date of first dose + 28)/30.4375.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_exp_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_exp_saftb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adex, adexsum
14NOV2024 / 08:05

Table 5: Summary of Dose Modification - Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
Patients with at least one Dose Adjustment n (%)	39 (67.2)	44 (78.6)	36 (81.8)	8 (66.7)
Number of Patients with Dose Reduction	6 (10.3)	24 (42.9)	22 (50.0)	2 (16.7)
Primary Reason for Dose Reduction				
Subject Error	1 (1.7)	5 (8.9)	5 (11.4)	0
Procedure	0	0	0	0
Adverse Event	5 (8.6)	18 (32.1)	16 (36.4)	2 (16.7)
Adverse Event Resolution	0	0	0	0
Other	0	6 (10.7)	5 (11.4)	1 (8.3)
Number of Patients with Dose Hold	38 (65.5)	34 (60.7)	34 (77.3)	--
Primary Reason for Dose Hold				
Subject Error	11 (19.0)	6 (10.7)	6 (13.6)	--
Procedure	10 (17.2)	0	0	--
Adverse Event	26 (44.8)	31 (55.4)	31 (70.5)	--
Other	11 (19.0)	9 (16.1)	9 (20.5)	--
Number of Patients with Dose Delay	--	2 (3.6)	--	2 (16.7)
Primary Reason for Dose Delay				
Adverse Event	--	2 (3.6)	--	2 (16.7)
Dose Administration Error	--	0	--	0
Equipment Failure	--	0	--	0
Other	--	1 (1.8)	--	1 (8.3)
Number of Patients with Infusion Interruption	--	14 (25.0)	6 (13.6)	8 (66.7)
Primary Reason for Infusion Interruption				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
Adverse Event	--	13 (23.2)	5 (11.4)	8 (66.7)
Dose Administration Error	--	0	0	0
Equipment Failure	--	0	0	0
First Dose Split	--	1 (1.8)	1 (2.3)	0
Other	--	0	0	0
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects within category.				

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_dosemod_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_dosemod_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adexsum
14NOV2024 / 08:11

Table 6: Summary of Dose Intensity - Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm A	Arm B			
	Pirtobrutinib (N=58)	IdelaR (N=44)		BendaR (N=12)	
	n (%)	Idelalisib n (%)	Rituximab n (%)	Bendamustine n (%)	Rituximab n (%)
Patients Who Received Study Drug (n)*a	58 (100.0)	44 (100.0)	44 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Actual Cumulative Dose Received (g.g/m2)*b					
Mean (SD)	73.5 (46.10)	59.8 (53.08)	3.0 (1.18)	0.4 (0.29)	1.3 (1.05)
Median (Q1, Q3)	78.0 (25.4, 106.8)	53.1 (17.7, 77.9)	3.4 (1.9, 3.9)	0.2 (0.1, 0.6)	1.1 (0.4, 2.4)
Min, Max	0.6, 170.8	2.7, 236.3	0.4, 4.6	0.1, 0.8	0.4, 2.9
Average Daily Dose (mg/day)*c					
Mean (SD)	189.3 (22.27)	270.7 (40.54)	-	-	-
Median (Q1, Q3)	198.4 (189.0, 200.0)	289.2 (255.6, 300.0)	-	-	-
Min, Max	88.3, 200.0	134.5, 300.0	-	-	-
Relative Dose Intensity(%)*d					
Mean (SD)	94.6 (11.13)	90.2 (13.51)	99.7 (1.36)	89.3 (22.38)	100.0 (0.00)
Median (Q1, Q3)	99.2 (94.5, 100.0)	96.4 (85.2, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (92.5, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
Min, Max	44.2, 100.0	44.8, 100.0	91.2, 100.0	33.3, 100.0	100.0, 100.0
Relative Dose Intensity Categories n (%)					
> 100%	0	0	0	0	0
90% to <= 100%	50 (86.2)	31 (70.5)	44 (100.0)	9 (75.0)	12 (100.0)
75% to <= 90%	5 (8.6)	6 (13.6)	0	1 (8.3)	0
50% to <= 75%	1 (1.7)	6 (13.6)	0	1 (8.3)	0
<= 50%	2 (3.4)	1 (2.3)	0	1 (8.3)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Arm A	Arm B			
	Pirtobrutinib (N=58)	IdelaR (N=44)		BendaR (N=12)	
	n (%)	Idelalisib n (%)	Rituximab n (%)	Bendamustine n (%)	Rituximab n (%)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects within category. a: Number of subjects who received at least one dose of study drug (either partial or complete). b: Cumulative Dose received is defined as actual cumulative dose of each drug received(mg) divided by time on treatment (days) for bendamustine and rituximab. c: Average Daily Dose is defined as actual cumulative dose of each drug received(mg) divided by time on treatment (days). d: Relative dose intensity is calculated as (actual dose intensity divided by the planned dose intensity)*100% for Pirtobrutinib and Idelalisib, and as (cumulative dose received (mg/m2)/ dose prescribed (mg/m2) from cycle 1 to 6)*100% for bendamustine and rituximab.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_dose_intensity_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_dose_intensity_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adex, adexsum
14NOV2024 / 08:11

Table 7: Summary of Drug Exposure - Crossover Period - Crossover Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=23) n (%)
Number of subjects who received study drug*a	23 (100.0)
Cycles received per subject: Pirtobrutinib *b	
Subjects who received <1 - 3 cycles	8 (34.8)
Subjects who received 4 - 6 cycles	2 (8.7)
Subjects who received 7 - 9 cycles	0
Subjects who received 10 - 12 cycles	3 (13.0)
Subjects who received 13 - 18 cycles	7 (30.4)
Subjects who received 19 - 24 cycles	3 (13.0)
Subjects who received 25 - 30 cycles	0
Duration on Therapy(months)*c	
Mean (SD)	8.74 (6.496)
Median (Q1, Q3)	10.94 (2.30, 13.11)
Min, Max	0.07, 21.65
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in crossover population; n: number of subjects within category. a: Number of subjects who received at least one dose of study drug (either partial or complete). b: Patient is considered to have received a treatment cycle after receiving at least one dose of study drug (either partial or complete). c: Duration of therapy is calculated as (date of last dose - date of first dose + 1)/30.4375 for Pirtobrutinib.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_exp_co_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_exp_co_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adex, adexsum

14NOV2024 / 08:06

Table 12: Summary of Reasons for Crossover from IdelaR or BendaR to Pirtobrutinib - Crossover ITT subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm B		
	IdelaR or BendaR (N=23) n (%)	IdelaR (N=18) n (%)	BendaR (N=5) n (%)
Idelalisib			
Reason for discontinuation of treatment			
Progressive Disease	12 (52.2)	12 (66.7)	--
Physician Decision	2 (8.7)	2 (11.1)	--
Patient Decision	1 (4.3)	1 (5.6)	--
Adverse Event	3 (13.0)	3 (16.7)	--
Other	0	0	--
Bendamustine			
Reason for discontinuation of treatment			
Progressive Disease	4 (17.4)	--	4 (80.0)
Treatment Completed	1 (4.3)	--	1 (20.0)
Physician Decision	0	--	0
Patient Decision	0	--	0
Adverse Event	0	--	0
Other	0	--	0
Rituximab			
Reason for discontinuation of treatment			
Progressive Disease	8 (34.8)	4 (22.2)	4 (80.0)
Treatment Completed	10 (43.5)	9 (50.0)	1 (20.0)
Physician Decision	1 (4.3)	1 (5.6)	0
Patient Decision	1 (4.3)	1 (5.6)	0

	Arm B		
	IdelaR or BendaR (N=23) n (%)	IdelaR (N=18) n (%)	BendaR (N=5) n (%)
Adverse Event	2 (8.7)	2 (11.1)	0
Other	1 (4.3)	1 (5.6)	0
IdelaR or BendaR			
Reason for discontinuation of last treatment			
Progressive Disease	16 (69.6)	12 (66.7)	4 (80.0)
Treatment Completed	1 (4.3)	0	1 (20.0)
Physician Decision	1 (4.3)	1 (5.6)	0
Patient Decision	1 (4.3)	1 (5.6)	0
Adverse Event	4 (17.4)	4 (22.2)	0
Other	0	0	0
Data Cutoff: 29AUG2024; ITT Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in crossover population, who were randomized to Arm B and crossed over to receive at least 1 dose of Pirtobrutinib; n: number of subjects within category.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_disp1_co_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_disp1_co_ittb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl_adds
 14NOV2024 / 08:05

Anhang 4-G1.2: Ergänzende Darstellung zu Gesamtüberleben

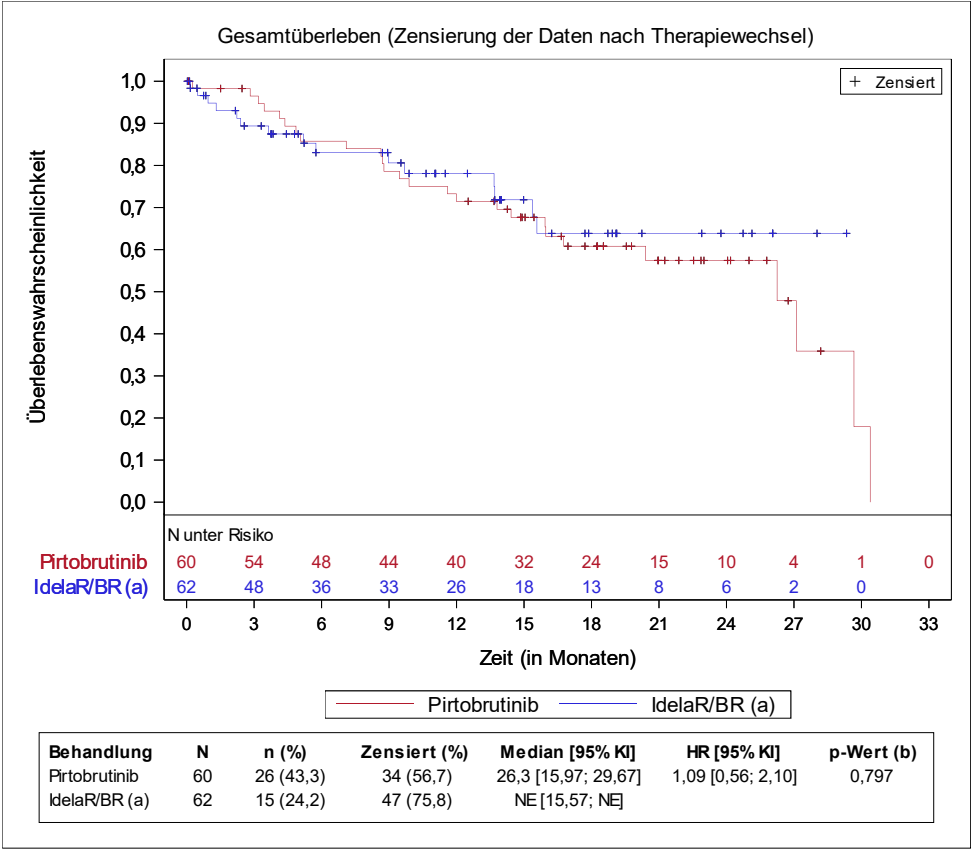
Anhang 4-G1.2.1: Sensitivitätsanalyse

Tabelle 6: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ergänzende Analysen gemäß Studienprotokoll - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Gesamtüberleben (Zensierung der Daten nach Therapiewechsel)					
ITT	26/60 (43,3)	26,3 [15,97; 29,67]	15/62 (24,2)	NE [15,57; NE]	1,09 [0,56; 2,10] 0,797
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse zensiert Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_os_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_os1_ittb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:17

Abbildung 6.1: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ergänzende Analysen gemäß Studienprotokoll - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



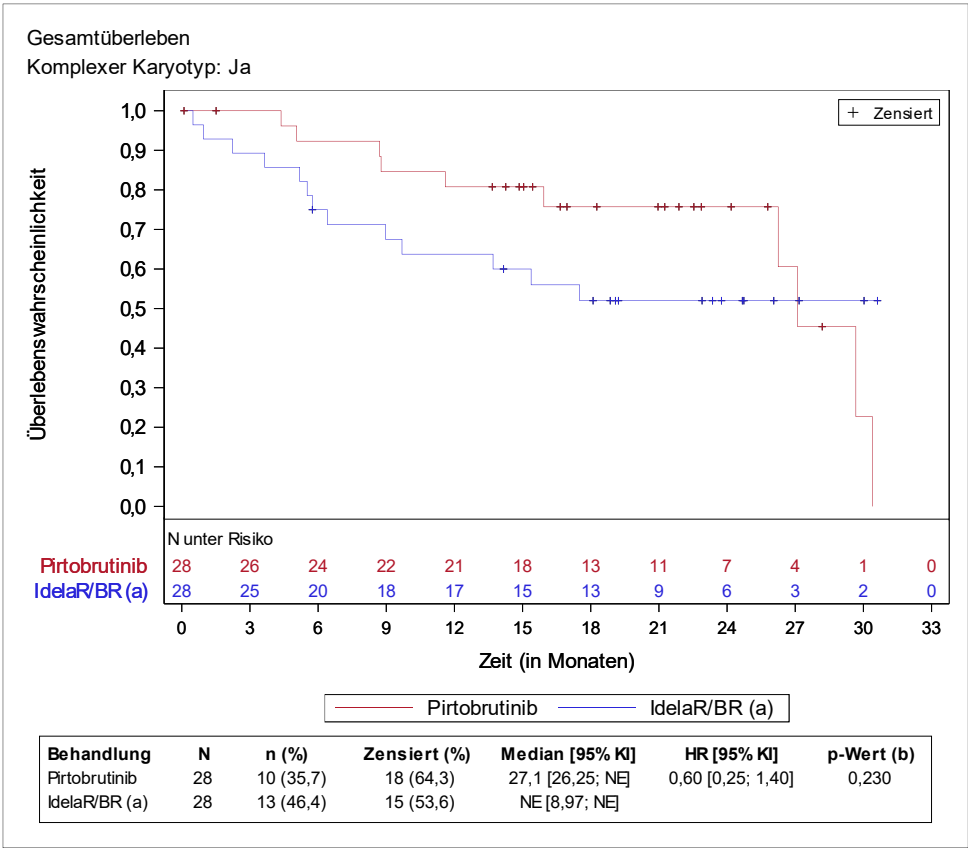
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse zensiert Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_os_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_os1_ittb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:17

Anhang 4-G1.2.2: Ergänzende Subgruppenanalysen

Anhang 4-G1.2.3: Kaplan-Meier Plots Subgruppen

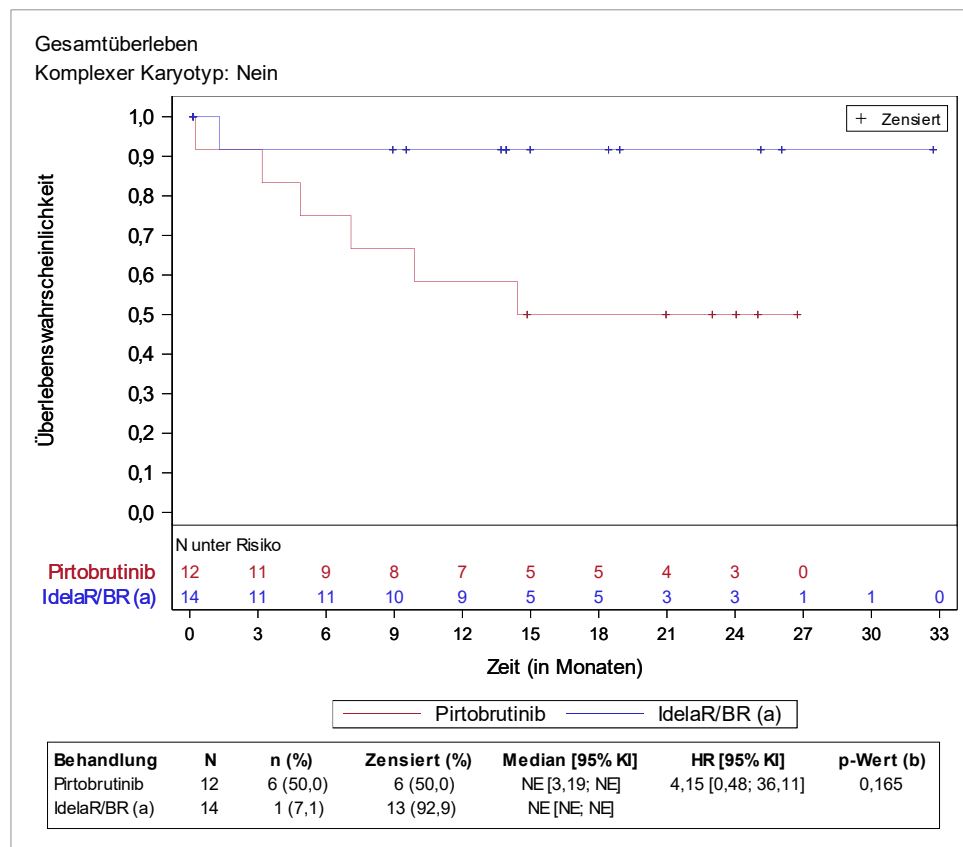
Abbildung 68.1: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_os_sub_karyoty1_ittb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl
/lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adtte
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 68.2: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben, Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_os_sub_karyoty2_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl

/lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adtte

07DEC2024 / 06:12

Anhang 4-G1.2.4: Nicht interagierende Subgruppen

Tabelle 95: Subgruppen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,852)					
< 65 Jahre	9/23 (39,1)	27,1 [15,93; NE]	6/24 (25,0)	NE [15,38; NE]	1,36 [0,47; 3,94] 0,565
≥ 65 Jahre	17/37 (45,9)	26,3 [13,80; NE]	13/38 (34,2)	28,0 [15,57; NE]	1,32 [0,64; 2,73] 0,456
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,815)					
Männlich	20/42 (47,6)	26,3 [15,93; 29,67]	13/40 (32,5)	28,0 [28,02; NE]	1,26 [0,62; 2,56] 0,522
Weiblich	6/18 (33,3)	NE [9,89; NE]	6/22 (27,3)	NE [15,38; NE]	1,16 [0,37; 3,62] 0,798
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,806)					
Europa	21/40 (52,5)	20,4 [13,80; 29,67]	15/36 (41,7)	28,0 [13,70; NE]	1,19 [0,61; 2,31] 0,610
Andere	5/20 (25,0)	26,3 [26,25; NE]	4/26 (15,4)	NE [NE; NE]	1,22 [0,30; 4,90] 0,777
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,052)					
0-II	8/22 (36,4)	26,3 [20,40; NE]	11/29 (37,9)	NE [6,41; NE]	0,67 [0,27; 1,69] 0,392
III-IV	16/34 (47,1)	29,7 [13,80; NE]	7/31 (22,6)	NE [28,02; NE]	2,38 [0,98; 5,81] 0,049
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,644)					
0	10/24 (41,7)	27,1 [13,80; NE]	5/25 (20,0)	28,0 [NE; NE]	1,54 [0,52; 4,58] 0,433
1-2	16/36 (44,4)	26,3 [15,93; NE]	14/37 (37,8)	NE [15,38; NE]	1,24 [0,60; 2,56] 0,553
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,667)					
1-2	4/11 (36,4)	20,4 [8,77; NE]	3/12 (25,0)	NE [13,70; NE]	1,54 [0,34; 7,09] 0,575
3	7/17 (41,2)	27,1 [8,71; NE]	1/7 (14,3)	NE [0,49; NE]	2,60 [0,31; 22,08] 0,367

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≥ 4	15/32 (46,9)	26,3 [9,89; NE]	15/43 (34,9)	28,0 [15,57; NE]	1,20 [0,57; 2,50] 0,635
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,617)					
Ja	5/9 (55,6)	19,5 [3,19; NE]	2/10 (20,0)	NE [0,49; NE]	1,71 [0,31; 9,52] 0,534
Nein	21/51 (41,2)	26,3 [15,97; NE]	17/52 (32,7)	NE [17,51; NE]	1,29 [0,68; 2,46] 0,439
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	22/43 (51,2)	20,4 [11,99; NE]	19/50 (38,0)	28,0 [15,38; NE]	1,30 [0,70; 2,43] 0,403
Toxizität	1/8 (12,5)	NE [8,64; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,564
Andere	3/9 (33,3)	29,7 [7,10; NE]	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,466
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
< 5 cm	11/32 (34,4)	27,1 [15,97; NE]	7/27 (25,9)	NE [15,57; NE]	1,31 [0,51; 3,41] 0,575
≥ 5 cm	15/26 (57,7)	16,8 [9,89; 29,67]	12/33 (36,4)	28,0 [9,69; NE]	1,23 [0,56; 2,73] 0,603
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,216)					
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [4,86; NE]	2/19 (10,5)	NE [NE; NE]	1,46 [0,17; 12,47] 0,729
> 3,5 mg/L	23/48 (47,9)	26,3 [13,80; NE]	16/40 (40,0)	28,0 [13,70; NE]	0,83 [0,42; 1,63] 0,583
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,694)					
Ja	9/20 (45,0)	27,1 [11,60; NE]	10/27 (37,0)	28,0 [15,38; NE]	1,22 [0,48; 3,13] 0,674
Nein	16/36 (44,4)	29,7 [11,99; NE]	7/32 (21,9)	NE [NE; NE]	1,50 [0,57; 3,90] 0,407
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,987)					
Ja	3/10 (30,0)	NE [3,45; NE]	2/9 (22,2)	NE [5,19; NE]	1,34 [0,22; 8,09] 0,745

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Nein	22/46 (47,8)	26,3 [14,42; 29,67]	15/47 (31,9)	NE [17,51; NE]	1,48 [0,77; 2,88] 0,239
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,874)					
Ja	11/22 (50,0)	27,1 [11,99; NE]	4/15 (26,7)	NE [5,19; NE]	1,42 [0,43; 4,65] 0,562
Nein	15/31 (48,4)	26,3 [11,60; NE]	13/38 (34,2)	NE [17,51; NE]	1,65 [0,78; 3,48] 0,186
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_os_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl

/lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adtte

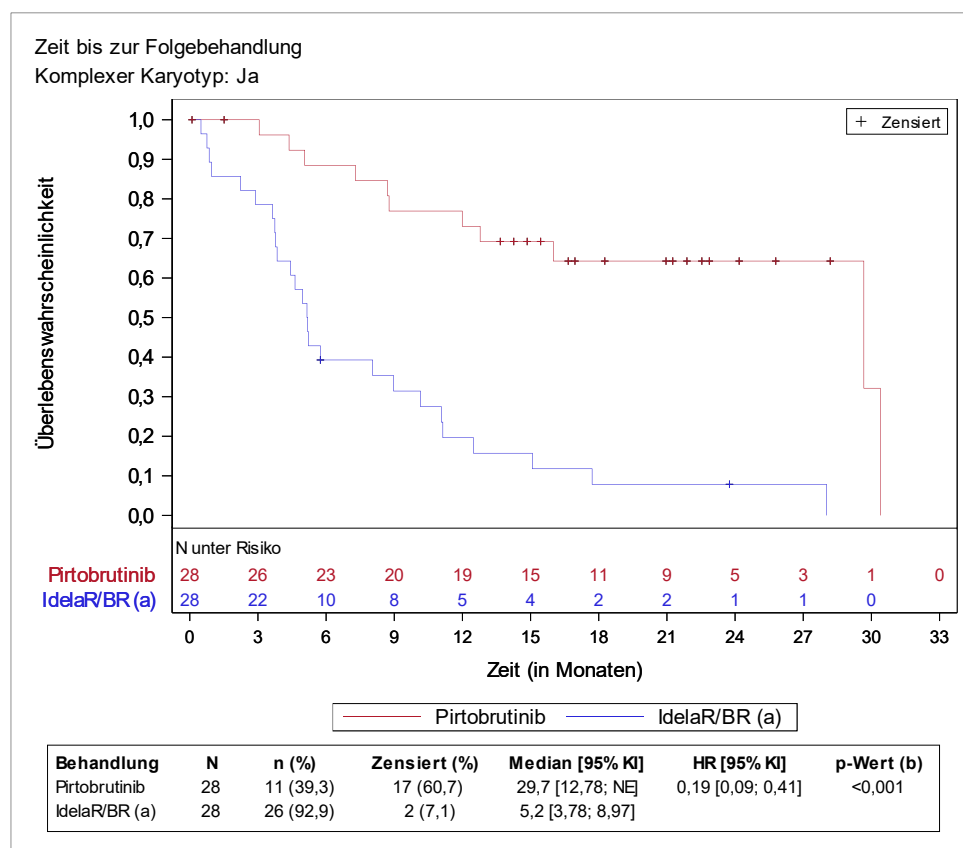
07DEC2024 / 05:25

Anhang 4-G1.3: Ergänzende Darstellung zu Zeit bis zur Folgebehandlung

Anhang 4-G1.3.1: Ergänzende Subgruppenanalysen

Anhang 4-G1.3.2: Kaplan-Meier Plots Subgruppen

Abbildung 69.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur Folgebehandlung, Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

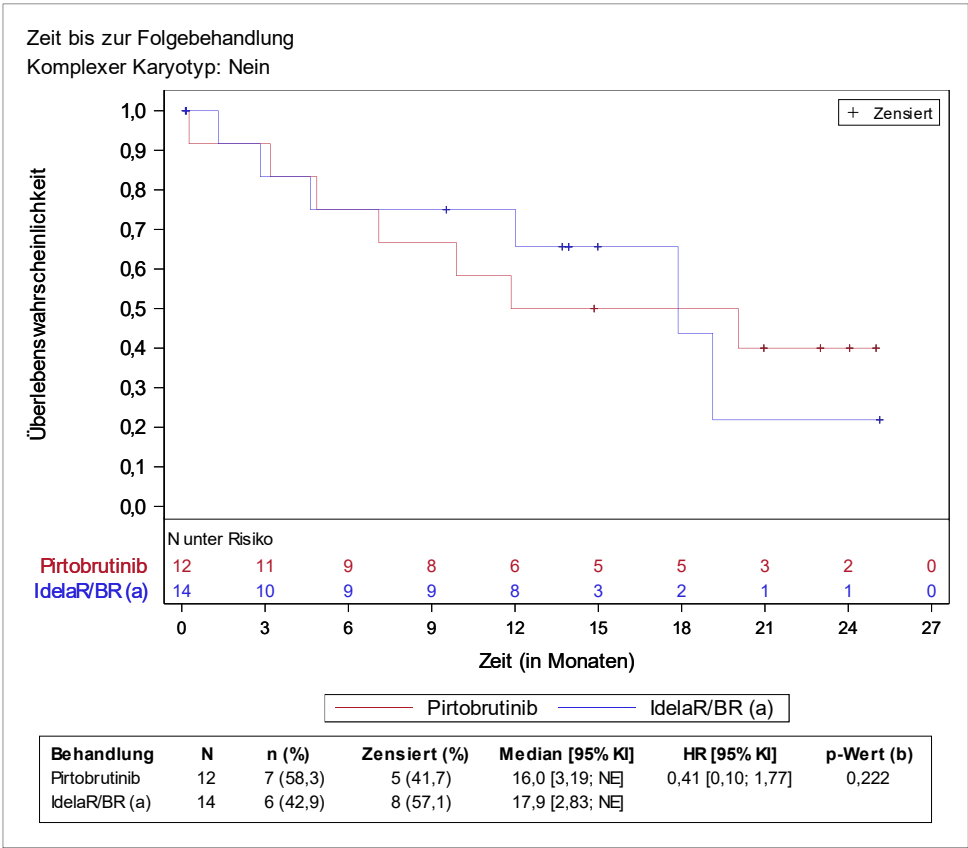
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tnt_sub_karyoty1_ittb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl

/lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adtte

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 69.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur Folgebehandlung, Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tnt_sub_karyoty2_itlb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl
/lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adtte
07DEC2024 / 06:12

Anhang 4-G1.3.3: Nicht interagierende Subgruppen

Tabelle 96: Subgruppen für Zeit bis zur Folgebehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,746)					
< 65 Jahre	11/23 (47,8)	20,4 [9,66; NE]	17/24 (70,8)	10,6 [3,84; 17,71]	0,36 [0,16; 0,80] 0,009
≥ 65 Jahre	20/37 (54,1)	16,0 [9,46; NE]	29/38 (76,3)	8,7 [4,44; 12,48]	0,40 [0,22; 0,73] 0,002
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,173)					
Männlich	22/42 (52,4)	16,8 [11,99; NE]	30/40 (75,0)	5,2 [3,65; 9,89]	0,30 [0,16; 0,54] <0,001
Weiblich	9/18 (50,0)	20,0 [4,14; NE]	16/22 (72,7)	11,1 [8,05; 17,71]	0,62 [0,26; 1,46] 0,271
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,287)					
Europa	24/40 (60,0)	16,0 [9,66; 29,67]	28/36 (77,8)	9,0 [4,80; 12,48]	0,42 [0,24; 0,76] 0,003
Andere	7/20 (35,0)	NE [8,77; NE]	18/26 (69,2)	5,7 [3,75; 14,00]	0,29 [0,12; 0,70] 0,004
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,612)					
0-II	10/22 (45,5)	20,4 [9,66; NE]	20/29 (69,0)	4,8 [3,65; 12,02]	0,33 [0,15; 0,72] 0,004
III-IV	18/34 (52,9)	16,8 [8,77; NE]	25/31 (80,6)	9,9 [5,16; 12,48]	0,39 [0,20; 0,75] 0,004
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,715)					
0	11/24 (45,8)	NE [9,66; NE]	15/25 (60,0)	10,6 [3,75; 15,08]	0,23 [0,09; 0,58] <0,001
1-2	20/36 (55,6)	20,0 [8,77; NE]	31/37 (83,8)	8,0 [4,44; 11,14]	0,43 [0,24; 0,78] 0,004
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,067)					
1-2	6/11 (54,5)	15,0 [3,06; NE]	6/12 (50,0)	29,3 [5,22; NE]	1,48 [0,44; 4,91] 0,524
3	8/17 (47,1)	16,0 [8,71; NE]	5/7 (71,4)	11,3 [0,49; NE]	0,58 [0,18; 1,90] 0,367

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≥ 4	17/32 (53,1)	20,0 [9,46; NE]	35/43 (81,4)	5,2 [3,78; 11,07]	0,28 [0,14; 0,55] <0,001
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,933)					
Ja	5/9 (55,6)	12,8 [3,06; NE]	6/10 (60,0)	4,6 [0,43; NE]	0,32 [0,08; 1,35] 0,106
Nein	26/51 (51,0)	20,0 [11,99; NE]	40/52 (76,9)	9,0 [4,96; 11,14]	0,37 [0,22; 0,63] <0,001
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,848)					
Krankheitsprogress	27/43 (62,8)	13,7 [8,77; 20,40]	41/50 (82,0)	5,2 [3,84; 10,15]	0,43 [0,25; 0,71] <0,001
Toxizität	1/8 (12,5)	NE [7,26; NE]	3/7 (42,9)	14,0 [12,02; NE]	0,20 [0,02; 2,44] 0,174
Andere	3/9 (33,3)	29,7 [7,10; NE]	2/5 (40,0)	18,7 [4,63; NE]	0,43 [0,06; 3,28] 0,401
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,187)					
< 5 cm	12/32 (37,5)	NE [15,97; NE]	22/27 (81,5)	10,6 [3,78; 15,08]	0,27 [0,13; 0,55] <0,001
≥ 5 cm	17/26 (65,4)	11,9 [7,10; 29,67]	22/33 (66,7)	9,0 [4,63; 11,14]	0,52 [0,26; 1,04] 0,062
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,142)					
≤ 3,5 mg/L	5/11 (45,5)	NE [4,30; NE]	13/19 (68,4)	10,6 [3,38; 18,73]	0,81 [0,25; 2,60] 0,724
> 3,5 mg/L	25/48 (52,1)	16,8 [11,86; NE]	31/40 (77,5)	8,7 [4,44; 11,14]	0,27 [0,14; 0,51] <0,001
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,143)					
Ja	11/20 (55,0)	16,8 [9,46; NE]	24/27 (88,9)	5,2 [3,38; 8,97]	0,28 [0,13; 0,62] <0,001
Nein	19/36 (52,8)	16,0 [7,29; NE]	20/32 (62,5)	12,0 [4,63; 17,87]	0,54 [0,26; 1,12] 0,097
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,184)					
Ja	3/10 (30,0)	NE [3,45; NE]	8/9 (88,9)	5,2 [0,76; 14,00]	0,07 [0,01; 0,61] 0,002

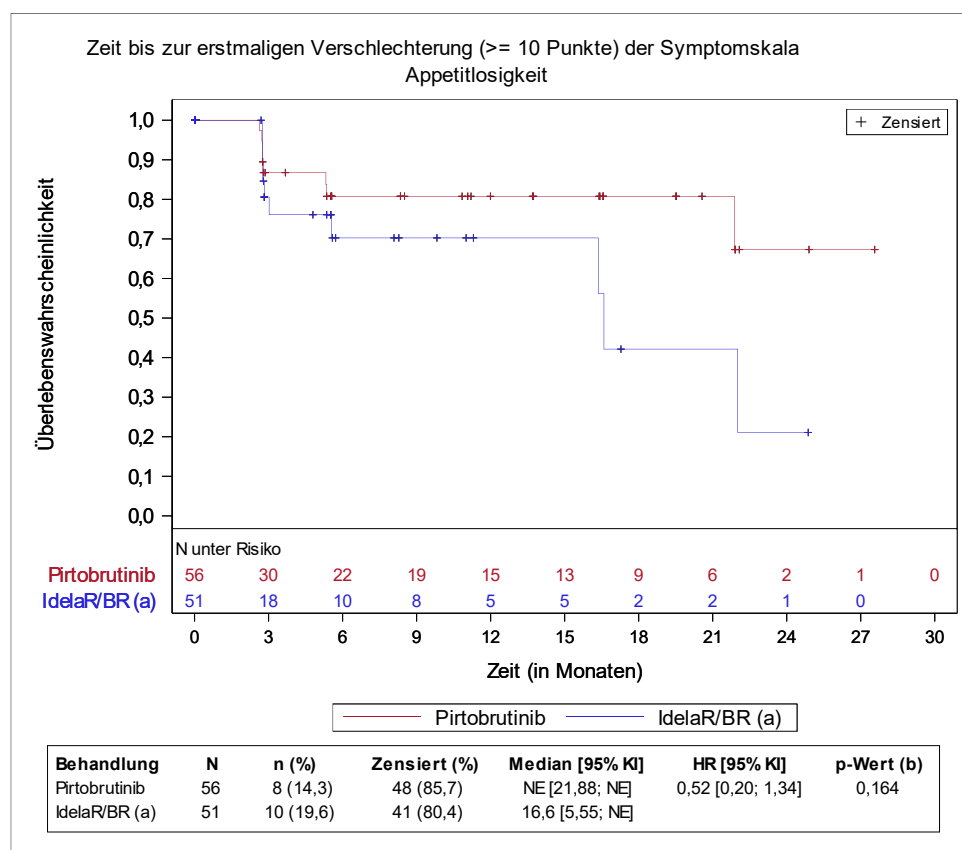
Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Nein	27/46 (58,7)	16,0 [9,46; 29,67]	34/47 (72,3)	9,9 [4,44; 12,48]	0,48 [0,28; 0,83] 0,007
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,910)					
Ja	13/22 (59,1)	16,8 [9,66; NE]	11/15 (73,3)	10,6 [4,80; 17,71]	0,30 [0,12; 0,75] 0,007
Nein	16/31 (51,6)	16,0 [9,46; NE]	31/38 (81,6)	8,0 [3,84; 12,02]	0,40 [0,21; 0,76] 0,004
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ttnt_sub_ittb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl
/lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adtte
07DEC2024 / 05:25

Anhang 4-G1.4: Ergänzende Darstellung zu Symptomatik

Anhang 4-G1.4.1: Hauptanalyse

Abbildung 36.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

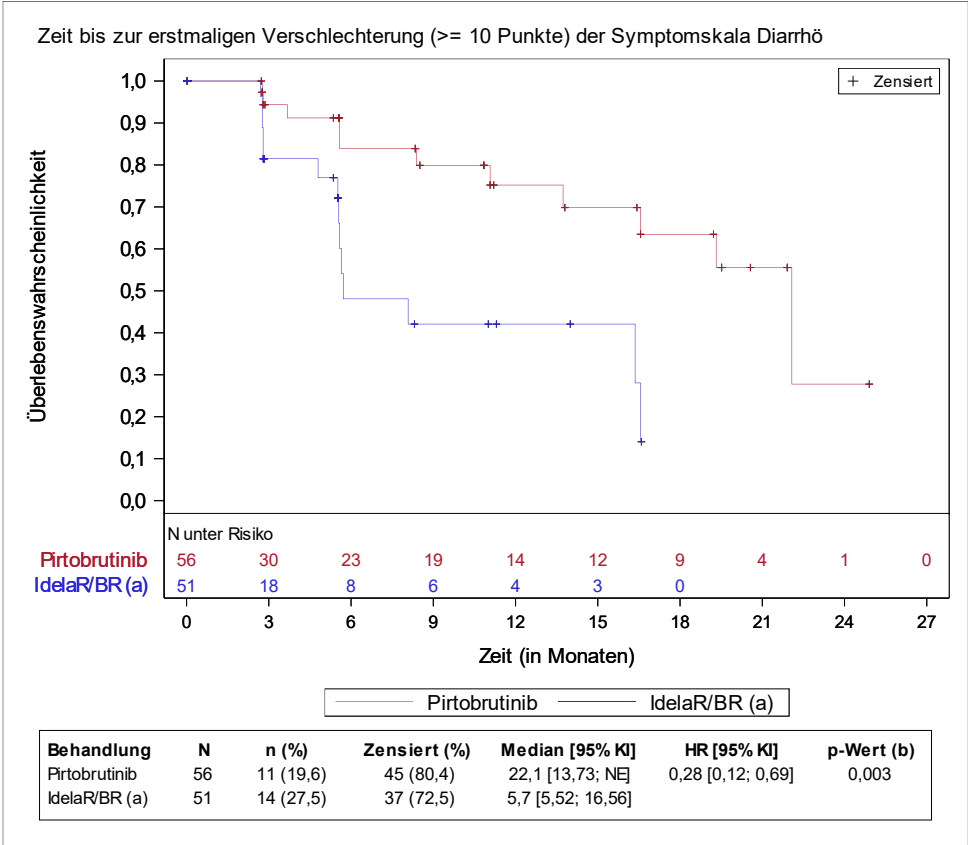
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwap10p_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

03DEC2024 / 08:05

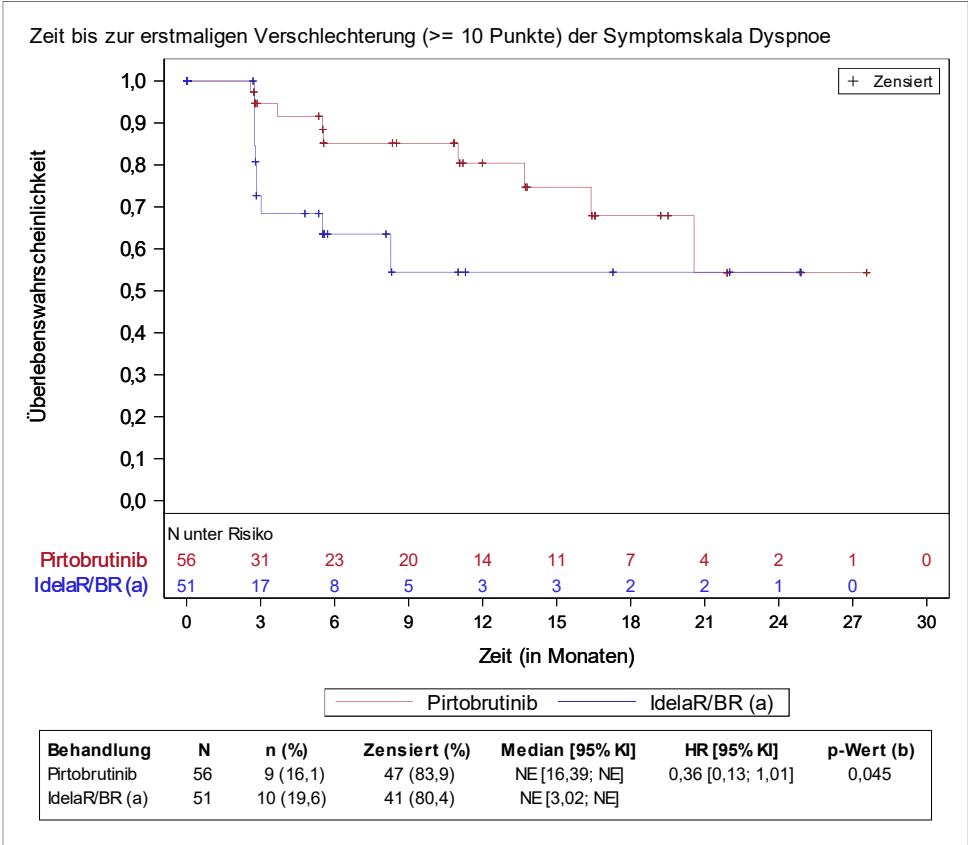
Abbildung 36.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwdi10p_ittb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

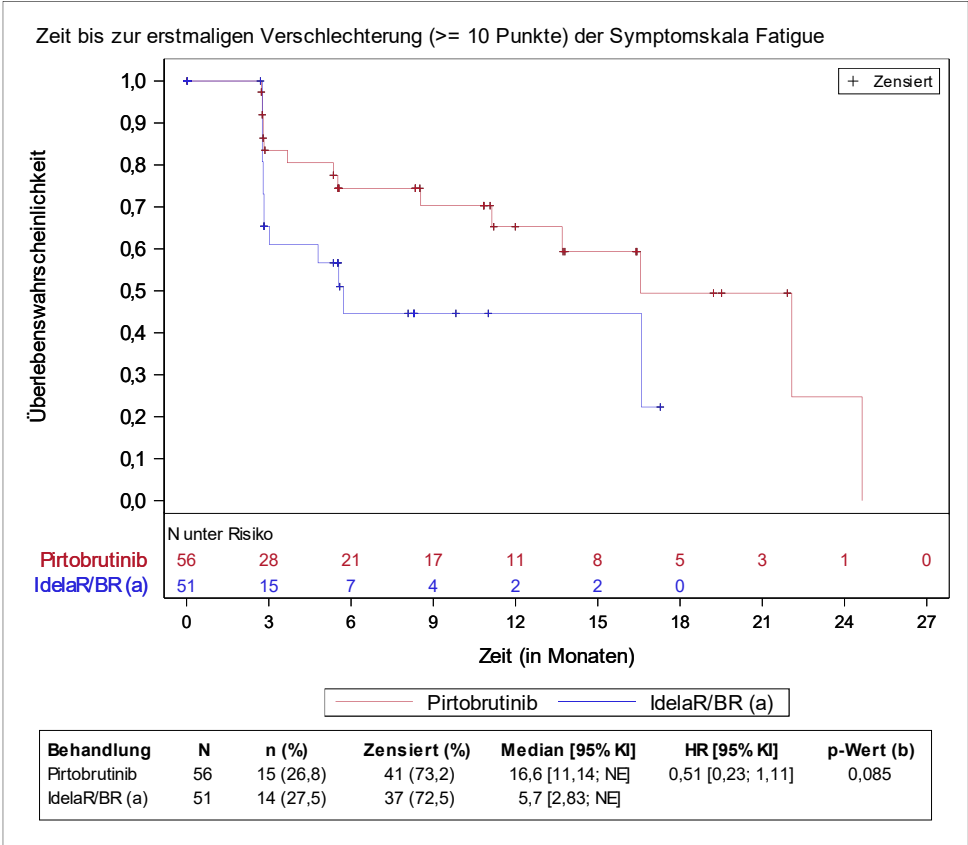
Abbildung 36.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwdy10p_itb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 36.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

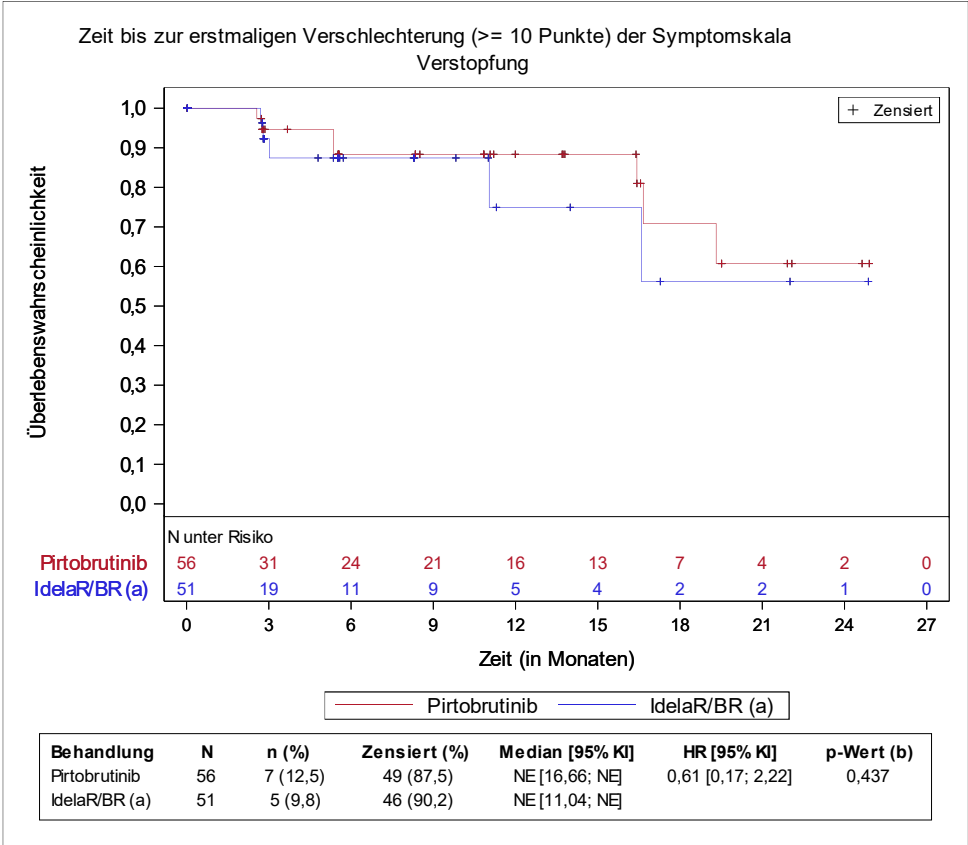
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwfa10p_itb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

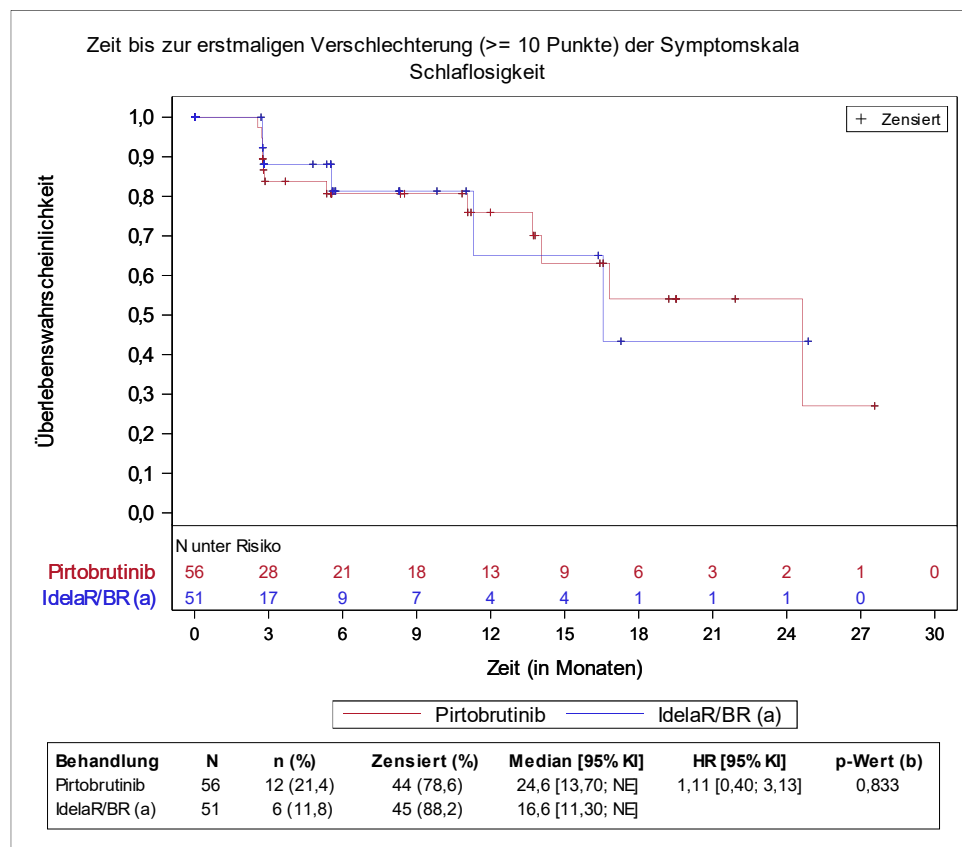
Abbildung 36.5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwco10p_itb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 36.6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

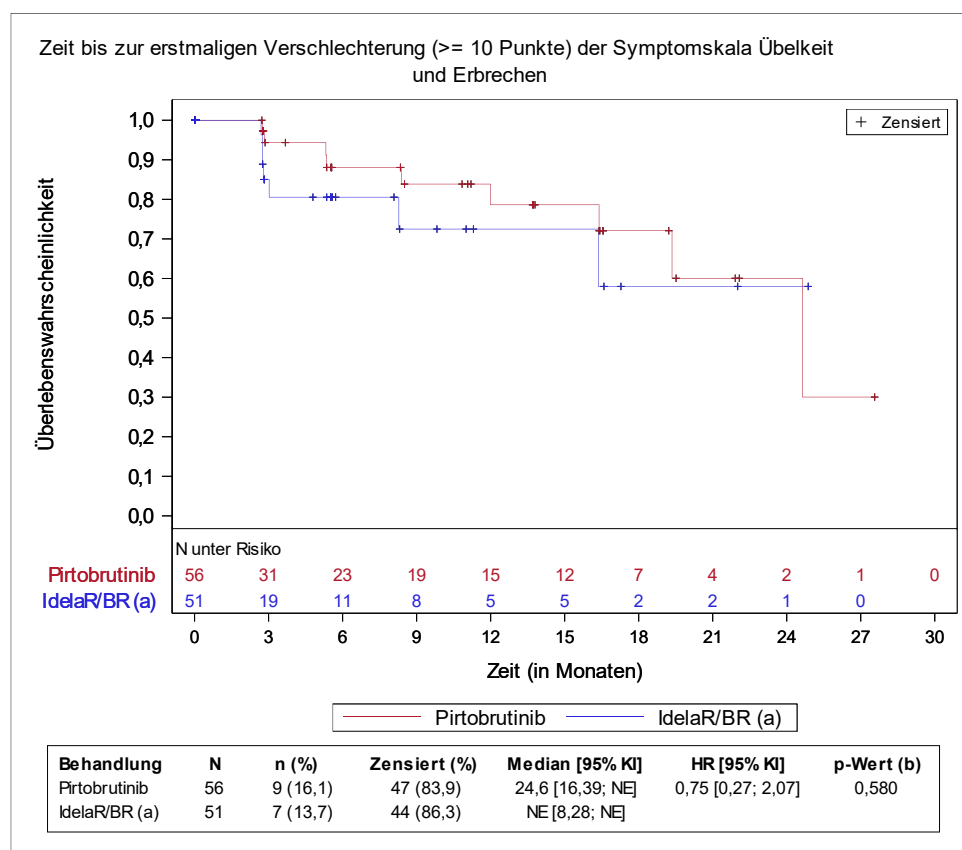
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwin10p_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

03DEC2024 / 08:05

Abbildung 36.7: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

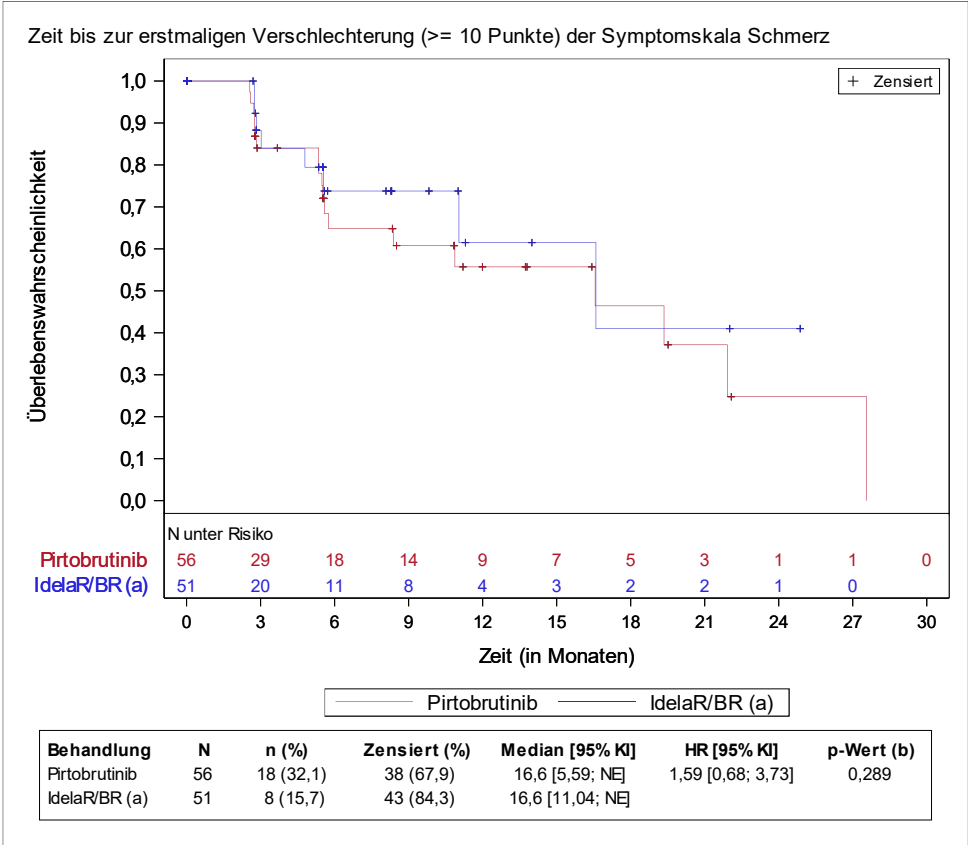
Program Location: /lil/lyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lil/lyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwnv10p_itb.rtf

Dataset Location: /lil/lyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1

03DEC2024 / 08:05

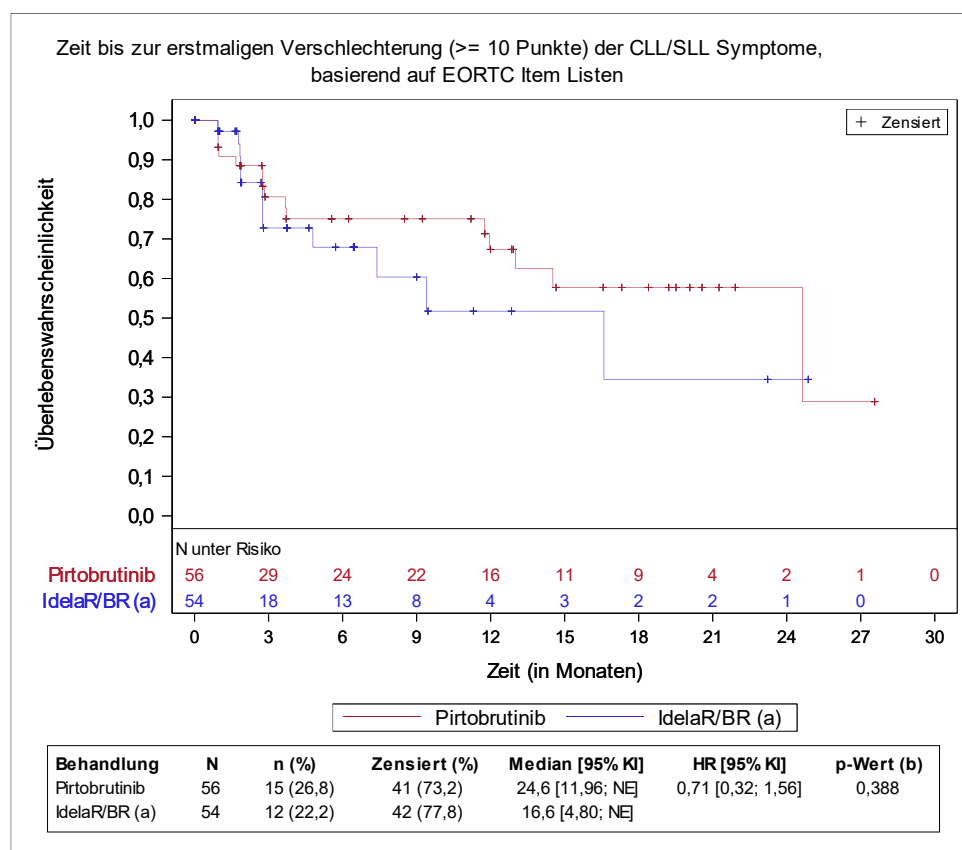
Abbildung 36.8: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpa10p_itb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 37.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

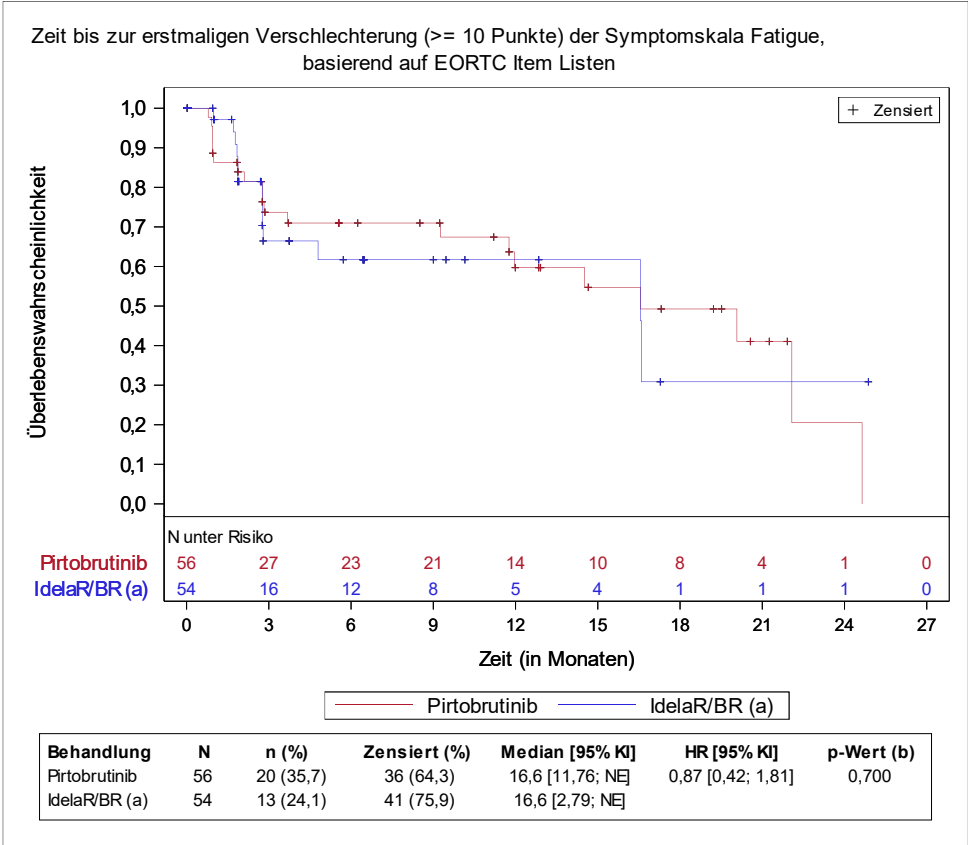
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwlsy10p_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 37.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilfa10p_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

03DEC2024 / 08:05

Anhang 4-G1.4.2: Supportive Analysen

Tabelle 48: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Appetitlosigkeit			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	22,7 (28,55)	20,0 (30,48)	21,3 (29,41)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	9,8 (20,06)	20,0 (33,33)	13,6 (26,13)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	-13,5 (40,48)	0,0 (39,32)	-7,7 (40,20)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)	0,0 (-100,0; 100,0)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	5,6 (12,60)	13,7 (20,61)	8,2 (15,89)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	-14,9 (32,84)	-2,1 (22,67)	-10,4 (30,00)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	3,4 (10,33)	12,8 (16,88)	6,3 (13,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	-17,4 (28,19)	-6,1 (13,48)	-13,7 (24,78)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-100,0; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	6,9 (13,83)	5,6 (13,61)	6,7 (13,56)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	-12,3 (25,36)	0,0 (0,00)	-9,7 (23,01)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-16,7-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	3,3 (10,26)	8,3 (16,67)	4,2 (11,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	-22,2 (29,99)	0,0 (0,00)	-17,5 (28,04)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	10,5 (19,41)	8,3 (16,67)	10,1 (18,63)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-16,7	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-13,3 (24,56)	8,3 (16,67)	-8,8 (24,45)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-16,7	-33,3-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	9,1 (21,56)	0,0 (0,00)	7,7 (19,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	-6,7 (30,63)	0,0 (0,00)	-5,6 (27,83)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	16,7 (23,57)	9,5 (16,27)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-6,7 (27,89)	16,7 (23,57)	0,0 (27,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-33,3	-33,3-33,3
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (-)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	-33,3 (0,00)	0,0 (-)	-22,2 (19,25)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	-33,3 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3--33,3	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-33,3 (-)	-	-33,3 (-)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)	-	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3	-	-33,3--33,3
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	23,8 (25,20)	36,7 (36,68)	31,4 (32,21)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-66,7	0,0-66,7

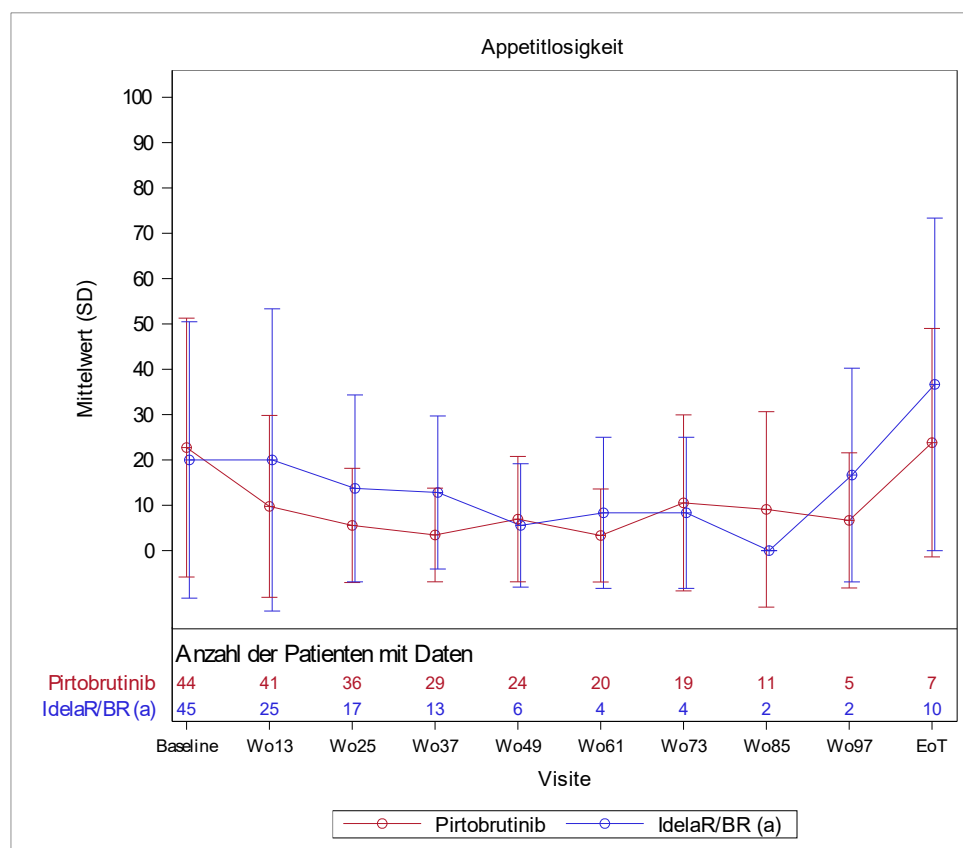
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	-5,6 (38,97)	4,2 (37,53)	0,0 (36,98)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 66,7)	0,0 (-66,7; 66,7)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-16,7	-33,3-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	44,4 (19,25)	0,0 (-)	33,3 (27,22)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	33,3-66,7	0,0-0,0	16,7-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	-	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30apsm_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 48.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30apl_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 49: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Diarrhö			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	11,4 (17,53)	10,4 (18,56)	10,9 (17,96)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	6,5 (17,03)	12,0 (21,26)	8,6 (18,77)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	-5,2 (20,93)	4,2 (14,95)	-1,2 (19,03)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	5,6 (14,91)	15,7 (20,81)	8,8 (17,48)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	-3,4 (20,60)	8,3 (14,91)	0,7 (19,45)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	8,0 (14,52)	10,3 (16,01)	8,7 (14,83)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	-5,8 (19,21)	6,1 (13,48)	-2,0 (18,24)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	13,9 (21,80)	11,1 (17,21)	13,3 (20,72)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	0,0 (15,71)	6,7 (14,91)	1,4 (15,48)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	6,7 (13,68)	0,0 (0,00)	5,6 (12,69)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	-6,7 (28,73)	0,0 (0,00)	-5,3 (25,49)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	14,0 (16,91)	50,0 (43,03)	20,3 (26,09)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	50,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	16,7-83,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-2,2 (23,46)	50,0 (43,03)	8,8 (34,86)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	50,0 (0,0; 100,0)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0	16,7-83,3	0,0-33,3
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	6,1 (13,48)	16,7 (23,57)	7,7 (14,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	-13,3 (32,20)	16,7 (23,57)	-8,3 (32,18)
Median (min; max)	-16,7 (-66,7; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-33,3	-33,3-16,7
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	13,3 (18,26)	16,7 (23,57)	14,3 (17,82)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	6,7 (27,89)	16,7 (23,57)	9,5 (25,20)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	33,3 (-)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (33,3; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	33,3-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	-16,7 (23,57)	33,3 (-)	0,0 (33,33)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)	33,3 (33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	33,3-33,3	-33,3-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	19,0 (32,53)	30,0 (39,91)	25,5 (36,38)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7	0,0-33,3	0,0-33,3

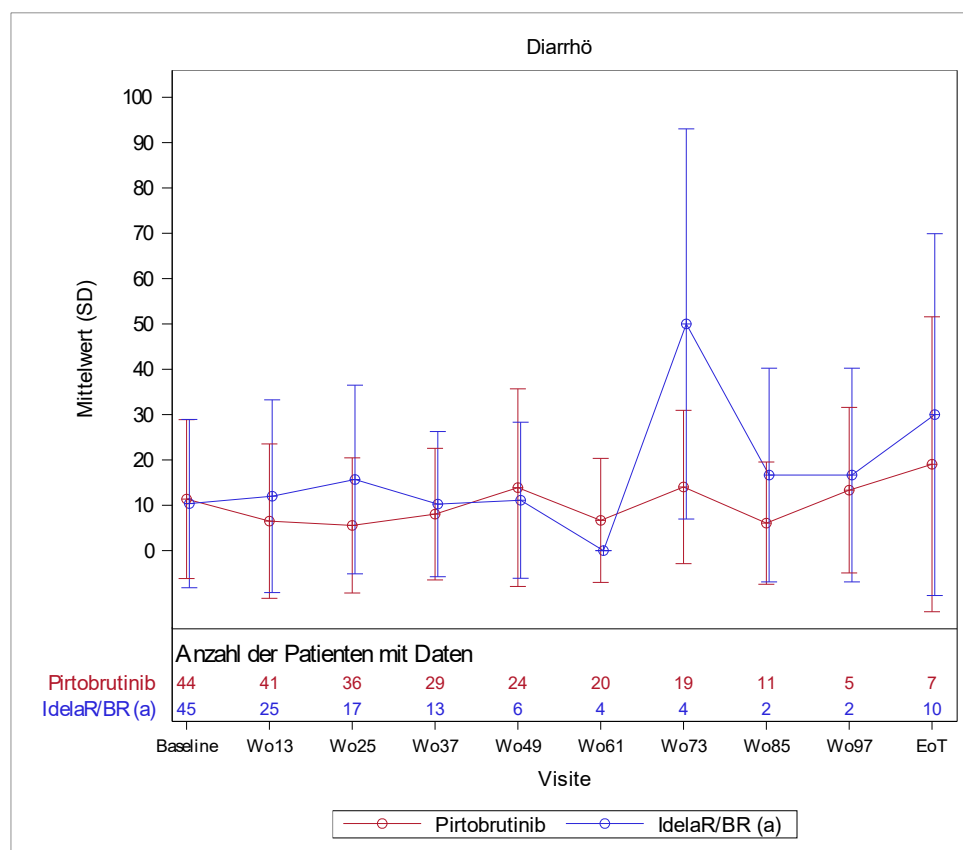
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	5,6 (38,97)	25,0 (38,83)	16,7 (38,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-33,3	0,0-50,0	0,0-33,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (-)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	-16,7 (23,57)	-	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)	-	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-	-33,3-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30dism_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 49.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30dilt_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 50: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Dyspnoe			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	31,1 (29,99)	20,0 (20,60)	25,5 (26,12)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	17,1 (22,51)	22,7 (28,41)	19,2 (24,85)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	-15,6 (29,31)	8,3 (26,47)	-5,4 (30,34)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-33,3	-33,3-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	13,0 (18,31)	11,8 (20,21)	12,6 (18,75)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	-14,9 (27,58)	-2,1 (19,12)	-10,4 (25,45)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	11,5 (16,12)	17,9 (22,01)	13,5 (18,12)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	-18,8 (24,26)	0,0 (25,82)	-12,7 (25,97)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-33,3	-33,3-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	11,1 (16,05)	0,0 (0,00)	8,9 (14,99)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	-15,8 (25,74)	0,0 (0,00)	-12,5 (23,70)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	11,7 (16,31)	8,3 (16,67)	11,1 (16,05)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-16,7	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	-15,6 (35,34)	8,3 (16,67)	-10,5 (33,43)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-16,7	-33,3-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	15,8 (28,04)	16,7 (33,33)	15,9 (28,19)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-13,3 (27,60)	16,7 (33,33)	-7,0 (30,59)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-33,3	-33,3-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	15,2 (17,41)	0,0 (0,00)	12,8 (16,88)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	-13,3 (39,13)	0,0 (0,00)	-11,1 (35,77)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	0,0 (0,00)	4,8 (12,60)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-6,7 (27,89)	0,0 (0,00)	-4,8 (23,00)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (-)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	-33,3 (0,00)	0,0 (-)	-22,2 (19,25)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	-33,3 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3--33,3	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-33,3 (-)	-	-33,3 (-)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)	-	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3	-	-33,3--33,3
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	52,4 (37,80)	23,3 (35,31)	35,3 (38,13)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0	0,0-33,3	0,0-66,7

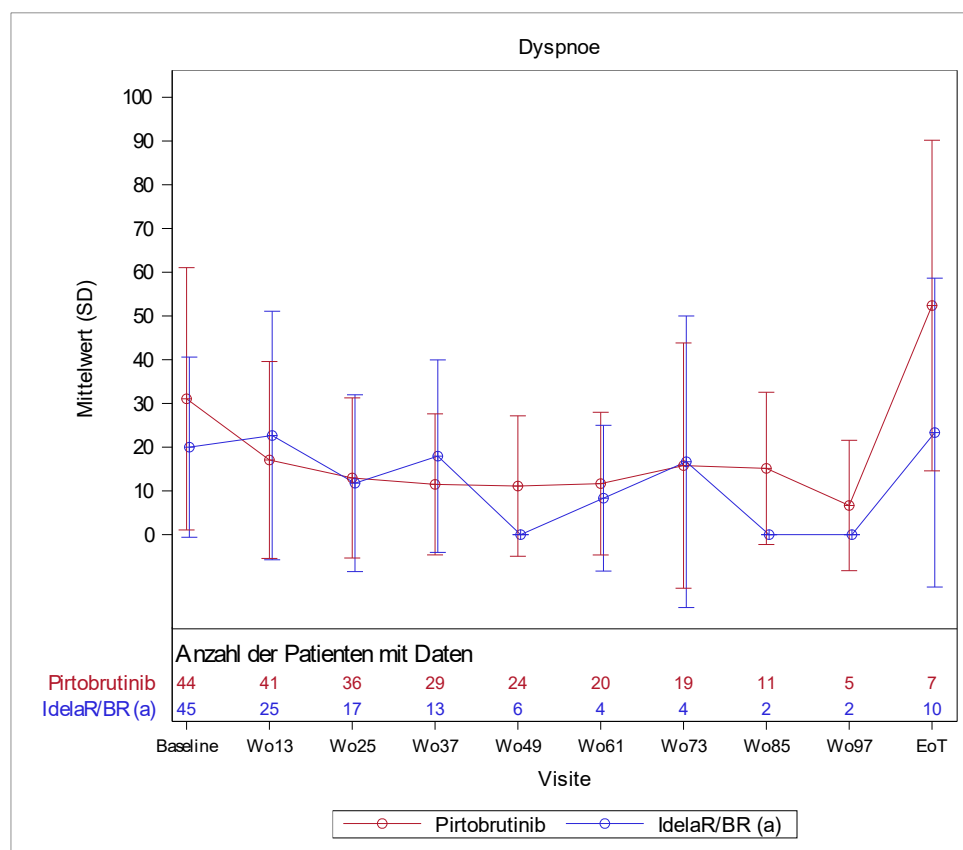
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	-11,1 (58,37)	0,0 (25,20)	-4,8 (41,05)
Median (min; max)	-16,7 (-100,0; 66,7)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-33,3	-16,7-16,7	-33,3-33,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	66,7 (0,00)	33,3 (-)	58,3 (16,67)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)	33,3 (33,3; 33,3)	66,7 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7	33,3-33,3	50,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30dysm_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 50.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30dylp_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 51: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Fatigue			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	34,8 (27,70)	46,2 (26,59)	40,6 (27,58)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)	44,4 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-44,4	33,3-66,7	22,2-55,6
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	30,6 (26,50)	33,3 (24,22)	31,6 (25,50)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-44,4	22,2-33,3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	-7,3 (24,70)	-6,5 (32,26)	-6,9 (27,91)
Median (min; max)	-5,6 (-55,6; 44,4)	-5,6 (-77,8; 44,4)	-5,6 (-77,8; 44,4)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-33,3-16,7	-22,2-5,6
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	24,4 (22,67)	25,5 (19,15)	24,7 (21,42)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)	22,2 (0,0; 66,7)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	5,6-33,3	11,1-33,3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	-6,9 (21,50)	-13,2 (25,08)	-9,1 (22,76)
Median (min; max)	-11,1 (-33,3; 66,7)	-11,1 (-88,9; 11,1)	-11,1 (-88,9; 66,7)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-22,2-0,0	-22,2-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	23,0 (23,37)	29,9 (21,46)	25,1 (22,77)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 77,8)	33,3 (0,0; 88,9)	22,2 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	0,0-33,3	22,2-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	-7,7 (24,03)	-6,1 (18,16)	-7,2 (22,03)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 77,8)	-11,1 (-44,4; 22,2)	0,0 (-44,4; 77,8)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-11,1-11,1	-22,2-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	24,5 (24,29)	18,5 (18,14)	23,3 (23,04)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 88,9)	16,7 (0,0; 44,4)	22,2 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	-3,5 (21,29)	4,4 (12,67)	-1,9 (19,84)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-11,1; 22,2)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-11,1-0,0	0,0-11,1	-11,1-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	23,9 (21,10)	25,0 (5,56)	24,1 (19,29)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 77,8)	22,2 (22,2; 33,3)	22,2 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	0,0-33,3	22,2-27,8	5,6-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	-7,4 (17,65)	0,0 (9,07)	-5,8 (16,30)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 22,2)	0,0 (-11,1; 11,1)	0,0 (-44,4; 22,2)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-5,6-5,6	-11,1-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	30,4 (26,41)	38,9 (19,25)	31,9 (25,14)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)	33,3 (22,2; 66,7)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-55,6	27,8-50,0	22,2-55,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	0,0 (22,62)	16,7 (19,25)	3,5 (22,54)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 55,6)	11,1 (0,0; 44,4)	0,0 (-44,4; 55,6)
Q1-Q3	-11,1-11,1	5,6-27,8	-11,1-11,1
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	33,3 (21,66)	27,8 (7,86)	32,5 (20,01)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)	27,8 (22,2; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	22,2-55,6	22,2-33,3	22,2-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	-1,1 (26,94)	5,6 (7,86)	0,0 (24,62)
Median (min; max)	-5,6 (-33,3; 66,7)	5,6 (0,0; 11,1)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-11,1-0,0	0,0-11,1	-11,1-5,6
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	22,2 (13,61)	33,3 (0,00)	25,4 (12,36)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	22,2-33,3	33,3-33,3	22,2-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	4,4 (12,67)	11,1 (0,00)	6,3 (10,84)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 22,2)	11,1 (11,1; 11,1)	11,1 (-11,1; 22,2)
Q1-Q3	0,0-11,1	11,1-11,1	0,0-11,1
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	22,2 (15,71)	33,3 (-)	25,9 (12,83)
Median (min; max)	22,2 (11,1; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Q1-Q3	11,1-33,3	33,3-33,3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (15,71)	11,1 (-)	3,7 (12,83)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 11,1)	11,1 (11,1; 11,1)	11,1 (-11,1; 11,1)
Q1-Q3	-11,1-11,1	11,1-11,1	-11,1-11,1
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	22,2 (-)	-	22,2 (-)
Median (min; max)	22,2 (22,2; 22,2)	-	22,2 (22,2; 22,2)
Q1-Q3	22,2-22,2	-	22,2-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	60,3 (32,62)	62,2 (31,95)	61,4 (31,21)
Median (min; max)	55,6 (22,2; 100,0)	61,1 (11,1; 100,0)	55,6 (11,1; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0	33,3-100,0	33,3-100,0

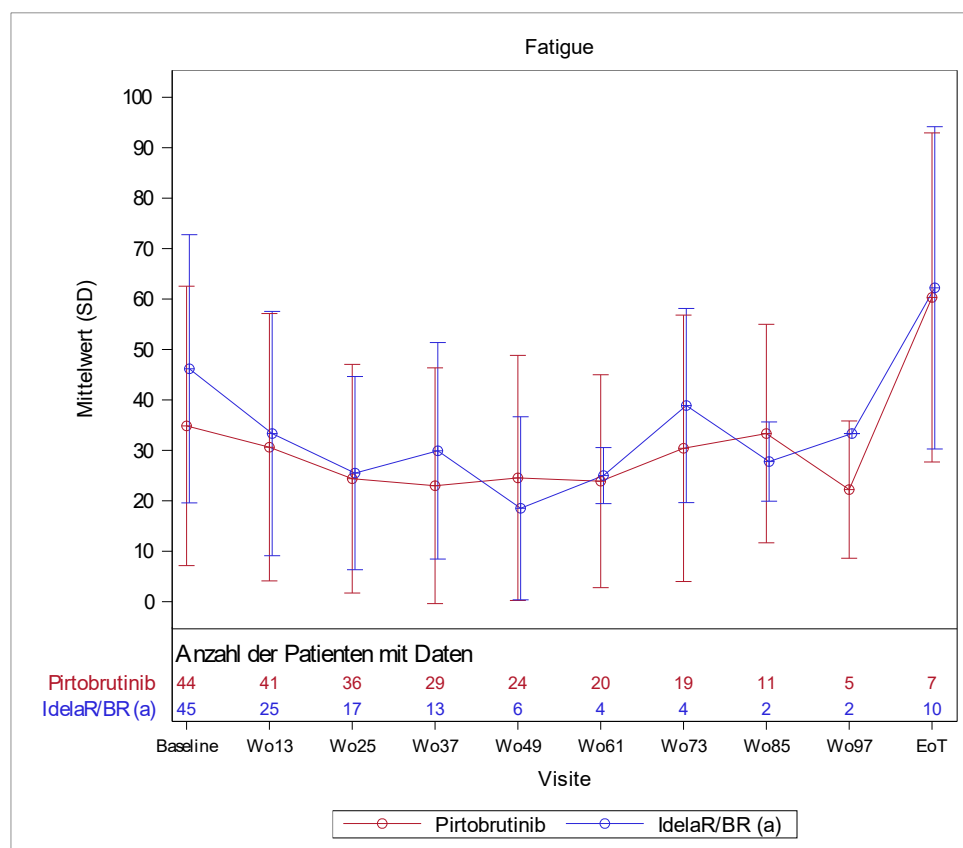
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	-1,9 (44,12)	19,4 (17,57)	10,3 (32,16)
Median (min; max)	-16,7 (-44,4; 66,7)	16,7 (-11,1; 44,4)	11,1 (-44,4; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-33,3	11,1-33,3	-11,1-33,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	66,7 (11,11)	33,3 (-)	58,3 (18,98)
Median (min; max)	66,7 (55,6; 77,8)	33,3 (33,3; 33,3)	61,1 (33,3; 77,8)
Q1-Q3	55,6-77,8	33,3-33,3	44,4-72,2
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	-5,6 (7,86)	-	-5,6 (7,86)
Median (min; max)	-5,6 (-11,1; 0,0)	-	-5,6 (-11,1; 0,0)
Q1-Q3	-11,1-0,0	-	-11,1-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30fasm_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 51.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30falp_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 52: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Verstopfung			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	4,5 (11,57)	13,3 (17,98)	9,0 (15,70)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	5,7 (14,72)	8,0 (19,91)	6,6 (16,76)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	1,0 (10,32)	-1,4 (23,01)	0,0 (16,82)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	2,8 (9,34)	5,9 (17,62)	3,8 (12,51)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	0,0 (12,60)	-10,4 (20,07)	-3,7 (16,24)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-66,7; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-16,7-0,0	0,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	5,7 (12,81)	7,7 (19,97)	6,3 (15,16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	1,4 (12,22)	-3,0 (10,05)	0,0 (11,61)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	5,6 (12,69)	16,7 (27,89)	7,8 (16,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	1,8 (7,65)	6,7 (14,91)	2,8 (9,41)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	5,0 (12,21)	0,0 (0,00)	4,2 (11,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	14,0 (23,08)	0,0 (0,00)	11,6 (21,58)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	11,1 (27,22)	0,0 (0,00)	8,8 (24,45)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	15,2 (27,34)	0,0 (0,00)	12,8 (25,60)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	10,0 (35,31)	0,0 (0,00)	8,3 (32,18)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-16,7
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	13,3 (18,26)	0,0 (0,00)	9,5 (16,27)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	13,3 (18,26)	0,0 (0,00)	9,5 (16,27)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-33,3
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	0,0 (-)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (-)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	23,8 (25,20)	3,3 (10,54)	11,8 (20,21)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-33,3

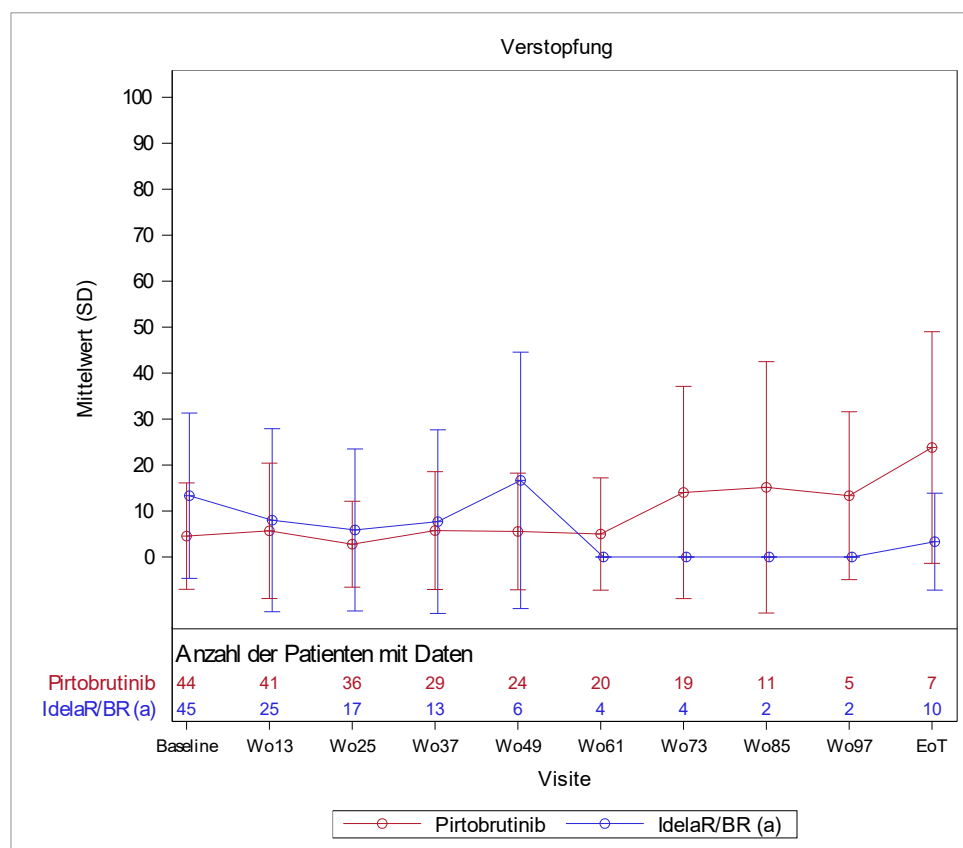
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	-8,3 (23,57)	-2,4 (20,52)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	0,0-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (-)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	-	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30cosm_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 52.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30colp_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 53: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Schlaflosigkeit			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	24,2 (29,08)	38,5 (29,26)	31,5 (29,88)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	33,3-66,7	0,0-33,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	22,8 (29,29)	28,0 (31,45)	24,7 (29,99)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	-9,4 (39,02)	-8,3 (24,57)	-8,9 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,23)	19,6 (16,91)	17,6 (21,29)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	-6,9 (22,50)	-14,6 (27,13)	-9,6 (24,23)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	14,9 (19,08)	20,5 (16,88)	16,7 (18,41)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	-7,2 (24,53)	-6,1 (20,10)	-6,9 (22,89)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	13,9 (19,45)	16,7 (18,26)	14,4 (18,94)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	-5,3 (27,81)	-20,0 (18,26)	-8,3 (26,47)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	-33,3 (-33,3; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	20,0 (19,94)	25,0 (31,91)	20,8 (21,56)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-50,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	-4,4 (30,52)	-16,7 (19,25)	-7,0 (28,50)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	-16,7 (-33,3; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	22,8 (24,98)	33,3 (27,22)	24,6 (25,06)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	16,7-50,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	6,7 (33,81)	-16,7 (33,33)	1,8 (34,20)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	-33,3 (-33,3; 33,3)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-33,3-0,0	0,0-33,3
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	21,2 (22,47)	33,3 (0,00)	23,1 (21,01)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	33,3-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	-6,7 (37,84)	-16,7 (23,57)	-8,3 (35,18)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	-16,7 (-33,3; 0,0)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	-16,7-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	20,0 (29,81)	33,3 (0,00)	23,8 (25,20)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	33,3-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	6,7 (36,51)	-16,7 (23,57)	0,0 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	-16,7 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	33,3 (47,14)	33,3 (-)	33,3 (33,33)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7	33,3-33,3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-33,3 (-)	0,0 (33,33)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-33,3 (-33,3; -33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-33,3--33,3	-33,3-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	38,1 (40,50)	26,7 (26,29)	31,4 (32,21)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7	0,0-33,3	0,0-66,7

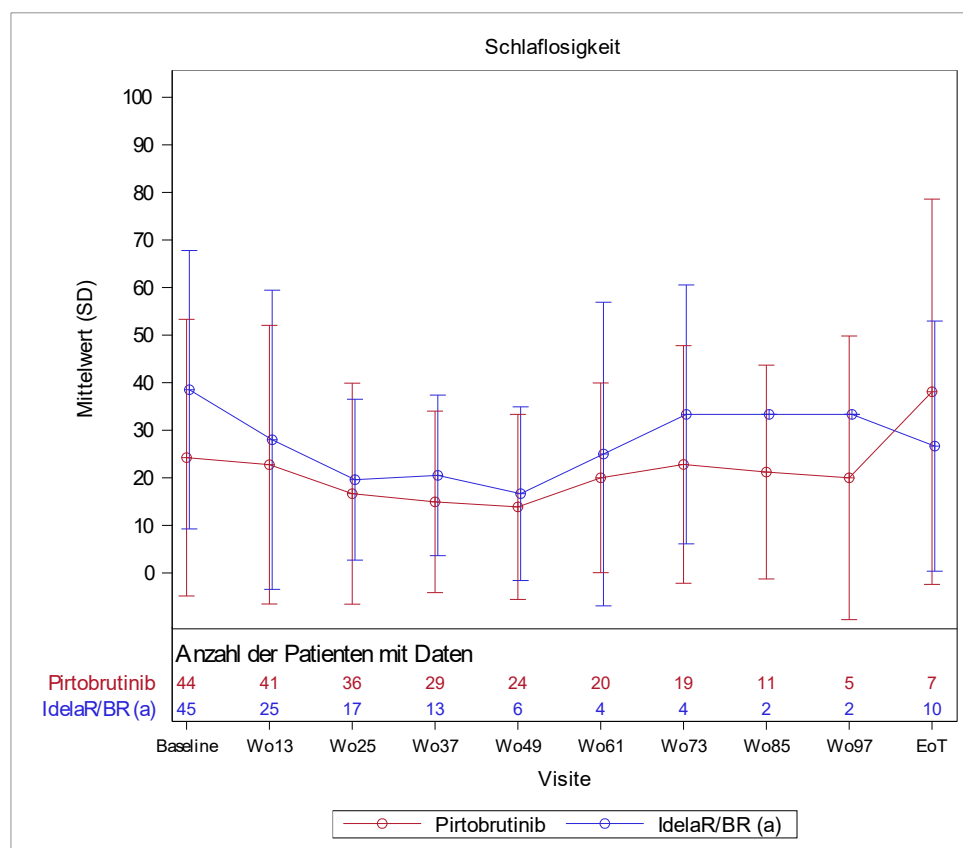
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	-16,7 (50,55)	4,2 (21,36)	-4,8 (36,65)
Median (min; max)	-16,7 (-100,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3	0,0-16,7	-33,3-33,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	33,3 (0,00)	33,3 (-)	33,3 (0,00)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	33,3-33,3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	-	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30insm_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 53.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30inlp_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 54: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Übelkeit und Erbrechen			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	4,5 (11,57)	6,3 (14,77)	5,4 (13,24)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	2,8 (9,05)	7,3 (16,02)	4,5 (12,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	-2,1 (15,12)	2,8 (19,45)	0,0 (17,12)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	1,4 (4,67)	2,9 (6,55)	1,9 (5,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	-2,3 (11,55)	-1,0 (7,38)	-1,9 (10,19)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)	0,0 (-16,7; 16,7)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	4,6 (11,70)	3,8 (7,31)	4,4 (10,45)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	-1,4 (14,14)	0,0 (10,54)	-1,0 (12,94)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)	0,0 (-16,7; 16,7)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	5,6 (15,28)	0,0 (0,00)	4,4 (13,79)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	-4,4 (14,53)	0,0 (0,00)	-3,5 (12,98)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	-5,6 (15,00)	-4,2 (8,33)	-5,3 (13,67)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 0,0)	0,0 (-16,7; 0,0)	0,0 (-50,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-8,3-0,0	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	5,3 (7,96)	4,2 (8,33)	5,1 (7,84)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-8,3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-3,3 (15,69)	0,0 (13,61)	-2,6 (14,97)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)	0,0 (-16,7; 16,7)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	-8,3-8,3	0,0-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	3,0 (6,74)	0,0 (0,00)	2,6 (6,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)
Mittelwert (SD)	-1,7 (14,59)	0,0 (0,00)	-1,4 (13,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (-)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (-)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	9,5 (13,11)	10,0 (17,92)	9,8 (15,66)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 50,0)

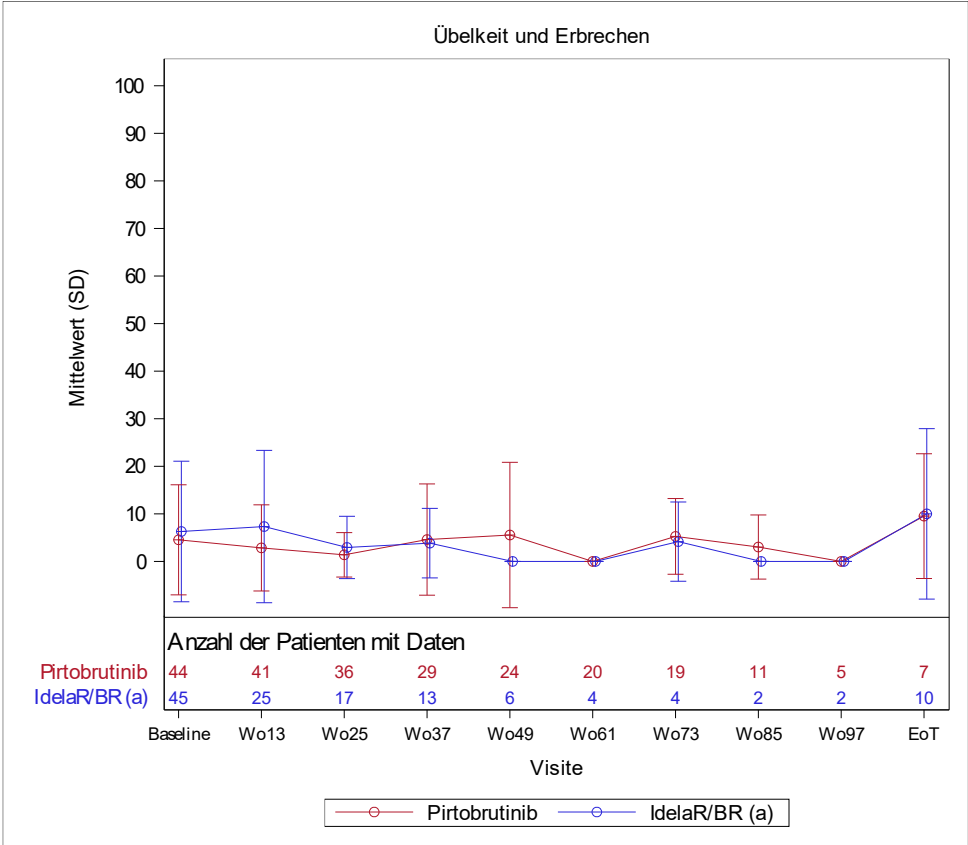
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	2,8 (6,80)	0,0 (17,82)	1,2 (13,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	27,8 (9,62)	0,0 (-)	20,8 (15,96)
Median (min; max)	33,3 (16,7; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	25,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	16,7-33,3	0,0-0,0	8,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	16,7 (0,00)	-	16,7 (0,00)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)	-	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7	-	16,7-16,7
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30nvsm_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 54.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.
a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30nvlp_ittb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 55: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Schmerz			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	21,6 (25,31)	34,1 (24,61)	27,9 (25,60)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-41,7	16,7-50,0	0,0-50,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	19,1 (26,24)	24,7 (30,85)	21,2 (27,97)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)	16,7 (0,0; 100,0)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	-6,3 (27,02)	-7,6 (24,56)	-6,8 (25,78)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)	-16,7 (-33,3; 66,7)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-25,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	16,2 (27,16)	15,7 (16,11)	16,0 (24,01)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-25,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	-4,0 (20,73)	-14,6 (20,97)	-7,8 (21,20)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)	-8,3 (-66,7; 16,7)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-33,3-0,0	-16,7-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	12,1 (22,67)	11,5 (18,49)	11,9 (21,24)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	-8,0 (22,40)	-18,2 (13,85)	-11,3 (20,40)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	-16,7 (-33,3; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	12,5 (24,70)	16,7 (27,89)	13,3 (24,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-33,3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	-4,4 (24,75)	-16,7 (23,57)	-6,9 (24,53)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	-16,7 (-50,0; 16,7)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-16,7--16,7	-16,7-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	12,5 (22,21)	29,2 (15,96)	15,3 (21,93)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)	25,0 (16,7; 50,0)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	16,7-41,7	0,0-25,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	-4,4 (23,96)	-8,3 (21,52)	-5,3 (22,94)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	-8,3 (-33,3; 16,7)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-25,0-8,3	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	10,5 (18,60)	25,0 (21,52)	13,0 (19,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	25,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	8,3-41,7	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-4,4 (23,12)	-8,3 (9,62)	-5,3 (20,83)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	-8,3 (-16,7; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-16,7-0,0	-16,7-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	18,2 (28,34)	16,7 (23,57)	17,9 (26,75)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-50,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	6,7 (27,44)	-16,7 (0,00)	2,8 (26,43)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	-16,7 (-16,7; -16,7)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	-16,7--16,7	-16,7-8,3
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	3,3 (7,45)	25,0 (11,79)	9,5 (13,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	25,0 (16,7; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	16,7-33,3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	3,3 (7,45)	-8,3 (11,79)	0,0 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	-8,3 (-16,7; 0,0)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	-16,7-0,0	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	8,3 (11,79)	33,3 (-)	16,7 (16,67)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)	33,3 (33,3; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	33,3-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	-16,7 (-)	-5,6 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-16,7 (-16,7; -16,7)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-16,7--16,7	-16,7-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	-	16,7 (-)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)	-	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7	-	16,7-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	-	16,7 (-)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)	-	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7	-	16,7-16,7
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	28,6 (35,63)	33,3 (31,43)	31,4 (32,21)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 83,3)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-50,0	0,0-33,3

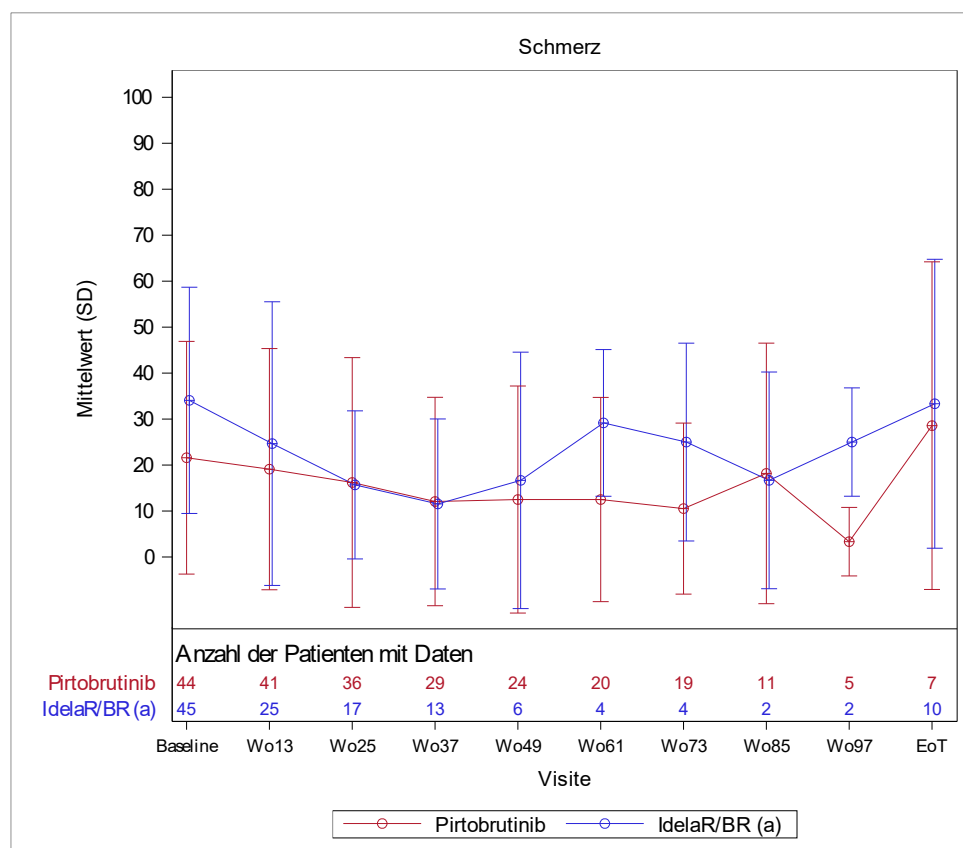
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	-16,7 (25,82)	10,4 (39,78)	-1,2 (36,08)
Median (min; max)	-8,3 (-66,7; 0,0)	0,0 (-33,3; 83,3)	0,0 (-66,7; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-16,7-33,3	-16,7-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	33,3 (16,67)	33,3 (-)	33,3 (13,61)
Median (min; max)	33,3 (16,7; 50,0)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (16,7; 50,0)
Q1-Q3	16,7-50,0	33,3-33,3	25,0-41,7
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	-8,3 (11,79)	-	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)	-	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-	-16,7-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30pasm_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 55.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30palp_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 56: Zusammenfassende Statistik der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
CLL/SLL Symptome			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	24,8 (18,91)	32,5 (17,17)	28,7 (18,36)
Median (min; max)	21,8 (0,0; 76,9)	30,8 (0,0; 84,6)	25,6 (0,0; 84,6)
Q1-Q3	7,7-34,6	20,8-41,0	15,4-41,0
Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (12)	36 (13)	80 (25)
Mittelwert (SD)	17,7 (17,45)	20,8 (15,38)	19,1 (16,52)
Median (min; max)	14,1 (0,0; 71,8)	19,2 (0,0; 53,8)	16,7 (0,0; 71,8)
Q1-Q3	5,1-24,4	9,0-32,1	5,1-28,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (18)	30 (19)	68 (37)
Mittelwert (SD)	-8,8 (14,32)	-10,0 (12,35)	-9,3 (13,40)
Median (min; max)	-5,1 (-38,5; 15,4)	-6,4 (-38,5; 12,8)	-5,1 (-38,5; 15,4)
Q1-Q3	-20,5-0,0	-17,9--2,6	-20,5-0,0
Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	40 (15)	34 (13)	74 (28)
Mittelwert (SD)	16,5 (17,16)	20,2 (14,68)	18,2 (16,07)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 66,7)	17,9 (0,0; 64,1)	15,4 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	2,6-25,6	10,3-28,2	5,1-25,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (23)	30 (17)	62 (40)
Mittelwert (SD)	-9,7 (14,57)	-8,0 (15,01)	-8,9 (14,69)
Median (min; max)	-7,7 (-48,7; 23,1)	-6,4 (-33,3; 23,1)	-7,7 (-48,7; 23,1)
Q1-Q3	-19,2-0,0	-17,9-0,0	-17,9-0,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (7)	26 (12)	70 (19)
Mittelwert (SD)	18,2 (18,13)	25,1 (21,26)	20,8 (19,49)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)	20,7 (0,0; 92,3)	19,2 (0,0; 92,3)
Q1-Q3	2,6-25,6	15,4-29,2	7,7-25,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	-7,7 (16,63)	-3,7 (18,59)	-6,0 (17,45)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	-7,7 (-35,9; 41,0)	-5,1 (-33,3; 35,9)	-6,3 (-35,9; 41,0)
Q1-Q3	-19,2-0,0	-17,9-7,7	-19,2-1,3
Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	34 (12)	26 (5)	60 (17)
Mittelwert (SD)	14,2 (15,03)	15,5 (10,79)	14,7 (13,27)
Median (min; max)	11,5 (0,0; 66,7)	15,4 (0,0; 35,9)	12,8 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	2,6-17,9	10,3-23,1	3,8-21,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (21)	23 (8)	48 (29)
Mittelwert (SD)	-10,7 (15,59)	-11,7 (13,67)	-11,2 (14,56)
Median (min; max)	-5,1 (-48,7; 12,8)	-10,3 (-41,0; 5,1)	-7,7 (-48,7; 12,8)
Q1-Q3	-20,5--2,6	-20,5-0,0	-20,5-0,0
Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	22 (8)	54 (20)
Mittelwert (SD)	12,5 (12,51)	16,4 (12,48)	14,1 (12,53)
Median (min; max)	10,3 (0,0; 51,3)	17,9 (0,0; 43,6)	12,8 (0,0; 51,3)
Q1-Q3	3,8-15,4	5,1-23,1	5,1-20,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (20)	19 (11)	43 (31)
Mittelwert (SD)	-11,3 (18,59)	-9,9 (13,06)	-10,7 (16,21)
Median (min; max)	-11,5 (-56,4; 41,0)	-5,1 (-41,0; 7,7)	-7,7 (-56,4; 41,0)
Q1-Q3	-21,8--0,8	-15,7-2,6	-17,9-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (4)	17 (8)	54 (12)
Mittelwert (SD)	15,3 (15,88)	16,7 (13,20)	15,8 (14,98)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 71,8)	15,4 (0,0; 38,5)	14,1 (0,0; 71,8)
Q1-Q3	5,1-20,5	7,7-25,6	5,1-23,1
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	-7,0 (16,82)	-10,8 (11,57)	-8,3 (15,13)
Median (min; max)	-5,1 (-33,3; 48,7)	-5,1 (-38,5; 0,0)	-5,1 (-38,5; 48,7)
Q1-Q3	-17,9-0,0	-16,7--4,0	-17,9-0,0
Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (10)	13 (10)	44 (20)
Mittelwert (SD)	15,6 (18,47)	12,2 (10,37)	14,6 (16,44)
Median (min; max)	10,3 (0,0; 79,5)	12,8 (0,0; 25,6)	11,5 (0,0; 79,5)
Q1-Q3	2,6-20,5	2,6-23,1	2,6-20,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 29			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (18)	12 (11)	35 (29)
Mittelwert (SD)	-6,1 (22,38)	-14,1 (11,65)	-8,8 (19,57)
Median (min; max)	-5,1 (-35,9; 76,9)	-11,7 (-38,5; 0,0)	-7,7 (-38,5; 76,9)
Q1-Q3	-20,5-0,0	-17,9--5,1	-17,9-0,0
Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (14)	10 (11)	35 (25)
Mittelwert (SD)	10,1 (9,79)	23,3 (24,93)	13,8 (16,41)
Median (min; max)	7,7 (0,0; 38,5)	16,7 (0,0; 84,6)	10,3 (0,0; 84,6)
Q1-Q3	2,6-15,4	5,1-33,3	2,6-20,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (18)	8 (13)	29 (31)
Mittelwert (SD)	-8,7 (16,37)	-5,4 (11,66)	-7,8 (15,08)
Median (min; max)	-5,1 (-35,9; 35,9)	-9,0 (-17,9; 12,8)	-5,1 (-35,9; 35,9)
Q1-Q3	-20,5-0,0	-14,1-3,8	-15,4-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (8)	13 (5)	43 (13)
Mittelwert (SD)	13,9 (14,38)	17,2 (11,10)	14,9 (13,43)
Median (min; max)	11,5 (0,0; 48,7)	15,4 (0,0; 43,6)	12,8 (0,0; 48,7)
Q1-Q3	0,0-20,5	10,3-20,5	2,6-20,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	-10,1 (16,34)	-8,2 (9,86)	-9,5 (14,43)
Median (min; max)	-5,1 (-36,9; 41,0)	-7,7 (-25,6; 9,9)	-6,4 (-36,9; 41,0)
Q1-Q3	-20,5-0,0	-12,8--5,1	-17,9--2,6
Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (12)	6 (7)	31 (19)
Mittelwert (SD)	15,9 (14,02)	18,4 (9,65)	16,4 (13,18)
Median (min; max)	15,4 (0,0; 51,3)	23,1 (0,0; 25,6)	15,4 (0,0; 51,3)
Q1-Q3	5,1-20,5	15,4-23,1	5,1-23,1
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (19)	6 (7)	24 (26)
Mittelwert (SD)	-10,1 (12,55)	-0,9 (7,05)	-7,8 (11,99)
Median (min; max)	-5,1 (-35,9; 5,1)	-3,8 (-5,4; 12,8)	-5,1 (-35,9; 12,8)
Q1-Q3	-20,5--2,6	-5,1-0,0	-9,0--2,6
Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (13)	4 (6)	27 (19)
Mittelwert (SD)	14,2 (13,26)	19,9 (15,72)	15,0 (13,47)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 48,7)	21,8 (0,0; 35,9)	15,4 (0,0; 48,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	2,6-20,5	7,7-32,1	2,6-20,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (18)	4 (6)	22 (24)
Mittelwert (SD)	-9,9 (11,62)	-0,6 (10,34)	-8,2 (11,75)
Median (min; max)	-7,7 (-32,7; 5,1)	0,0 (-12,8; 10,3)	-6,4 (-32,7; 10,3)
Q1-Q3	-20,5-0,0	-9,0-7,7	-17,9-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (9)	6 (3)	31 (12)
Mittelwert (SD)	15,4 (16,34)	14,1 (11,21)	15,2 (15,32)
Median (min; max)	10,3 (0,0; 61,5)	12,8 (0,0; 33,3)	12,8 (0,0; 61,5)
Q1-Q3	2,6-17,9	7,7-17,9	2,6-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	-6,5 (16,67)	-4,2 (8,27)	-6,0 (15,18)
Median (min; max)	-5,1 (-38,5; 46,2)	-7,7 (-10,3; 10,3)	-5,1 (-38,5; 46,2)
Q1-Q3	-10,3--1,6	-8,0--5,1	-10,3--2,1
Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	22 (12)	4 (5)	26 (17)
Mittelwert (SD)	15,4 (14,93)	17,3 (14,71)	15,7 (14,62)
Median (min; max)	14,1 (0,0; 59,0)	16,7 (0,0; 35,9)	15,4 (0,0; 59,0)
Q1-Q3	2,6-17,9	7,7-26,9	2,6-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (16)	4 (5)	22 (21)
Mittelwert (SD)	-6,5 (12,33)	-2,0 (10,76)	-5,7 (11,95)
Median (min; max)	-4,6 (-33,3; 17,9)	-4,0 (-12,8; 12,8)	-4,6 (-33,3; 17,9)
Q1-Q3	-15,4-0,0	-9,0-5,0	-12,8-0,0
Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (10)	4 (5)	24 (15)
Mittelwert (SD)	15,0 (14,42)	14,7 (10,12)	15,0 (13,60)
Median (min; max)	11,5 (0,0; 48,7)	17,9 (0,0; 23,1)	14,1 (0,0; 48,7)
Q1-Q3	2,6-24,4	9,0-20,5	2,6-21,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (15)	4 (5)	19 (20)
Mittelwert (SD)	-6,1 (14,95)	-4,6 (1,12)	-5,8 (13,21)
Median (min; max)	-4,2 (-30,8; 25,6)	-5,1 (-5,1; -2,9)	-5,1 (-30,8; 25,6)
Q1-Q3	-15,4-0,0	-5,1--4,0	-12,8-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	15,3 (13,64)	19,9 (8,97)	16,1 (12,93)
Median (min; max)	15,4 (0,0; 51,3)	15,4 (15,4; 33,3)	15,4 (0,0; 51,3)
Q1-Q3	2,6-20,5	15,4-24,4	5,1-20,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	-7,9 (14,65)	-3,8 (9,93)	-7,1 (13,65)
Median (min; max)	-2,6 (-38,5; 12,8)	-6,4 (-12,8; 10,3)	-4,2 (-38,5; 12,8)
Q1-Q3	-20,5-0,0	-10,3-2,6	-15,4-0,0
Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (8)	1 (3)	20 (11)
Mittelwert (SD)	17,3 (17,95)	17,9 (-)	17,3 (17,47)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 64,1)	17,9 (17,9; 17,9)	14,1 (0,0; 64,1)
Q1-Q3	0,0-25,6	17,9-17,9	1,3-23,1
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (12)	1 (3)	16 (15)
Mittelwert (SD)	-4,0 (15,83)	-10,3 (-)	-4,4 (15,37)
Median (min; max)	-4,2 (-28,2; 33,3)	-10,3 (-10,3; -10,3)	-4,6 (-28,2; 33,3)
Q1-Q3	-17,9-2,6	-10,3--10,3	-14,1-1,3
Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	16 (8)	1 (3)	17 (11)
Mittelwert (SD)	13,9 (9,50)	17,9 (-)	14,2 (9,25)
Median (min; max)	14,1 (0,0; 33,3)	17,9 (17,9; 17,9)	15,4 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	5,1-19,2	17,9-17,9	5,1-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (12)	1 (3)	13 (15)
Mittelwert (SD)	-4,0 (9,35)	-10,3 (-)	-4,5 (9,12)
Median (min; max)	-2,6 (-17,9; 7,7)	-10,3 (-10,3; -10,3)	-2,6 (-17,9; 7,7)
Q1-Q3	-10,3-4,3	-10,3--10,3	-10,3-1,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	19,6 (18,68)	26,3 (16,27)	20,8 (18,11)
Median (min; max)	15,4 (0,0; 69,2)	23,1 (10,3; 48,7)	15,4 (0,0; 69,2)
Q1-Q3	7,7-41,0	15,4-37,2	7,7-41,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-4,0 (16,19)	3,2 (16,40)	-2,4 (16,06)
Median (min; max)	-5,1 (-33,3; 38,5)	-1,3 (-10,3; 25,6)	-5,1 (-33,3; 38,5)
Q1-Q3	-15,4-3,5	-9,0-15,4	-12,8-5,1

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (7)	3 (1)	16 (8)
Mittelwert (SD)	18,1 (12,84)	18,8 (7,83)	18,3 (11,84)
Median (min; max)	17,9 (0,0; 43,6)	20,5 (10,3; 25,6)	19,2 (0,0; 43,6)
Q1-Q3	5,1-28,2	10,3-25,6	7,7-26,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (8)	3 (1)	15 (9)
Mittelwert (SD)	-8,3 (11,58)	-5,1 (6,78)	-7,7 (10,66)
Median (min; max)	-7,7 (-33,3; 7,7)	-7,7 (-10,3; 2,6)	-7,7 (-33,3; 7,7)
Q1-Q3	-15,4-0,0	-10,3-2,6	-10,3-0,0
Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (8)	2 (1)	10 (9)
Mittelwert (SD)	11,5 (11,05)	25,6 (3,63)	14,4 (11,48)
Median (min; max)	9,0 (0,0; 28,2)	25,6 (23,1; 28,2)	15,4 (0,0; 28,2)
Q1-Q3	1,3-21,8	23,1-28,2	2,6-23,1
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (9)	2 (1)	9 (10)
Mittelwert (SD)	-7,7 (11,66)	0,0 (7,25)	-6,0 (10,95)
Median (min; max)	-7,7 (-23,1; 5,1)	0,0 (-5,1; 5,1)	-5,1 (-23,1; 5,1)
Q1-Q3	-20,5-5,1	-5,1-5,1	-12,8-5,1
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	21,2 (16,26)	17,9 (7,25)	20,7 (15,04)
Median (min; max)	20,5 (2,6; 53,8)	17,9 (12,8; 23,1)	20,5 (2,6; 53,8)
Q1-Q3	7,7-30,8	12,8-23,1	7,7-30,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)
Mittelwert (SD)	-3,6 (25,99)	-6,4 (1,81)	-4,1 (23,54)
Median (min; max)	-3,8 (-46,2; 51,3)	-6,4 (-7,7; -5,1)	-6,4 (-46,2; 51,3)
Q1-Q3	-12,8-5,1	-7,7--5,1	-12,8-2,6
Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (5)	1 (1)	8 (6)
Mittelwert (SD)	15,8 (11,70)	20,5 (-)	16,3 (10,96)
Median (min; max)	12,8 (2,6; 38,5)	20,5 (20,5; 20,5)	15,4 (2,6; 38,5)
Q1-Q3	7,7-20,5	20,5-20,5	9,0-20,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (5)	1 (1)	8 (6)
Mittelwert (SD)	-2,6 (9,36)	-7,7 (-)	-3,2 (8,86)

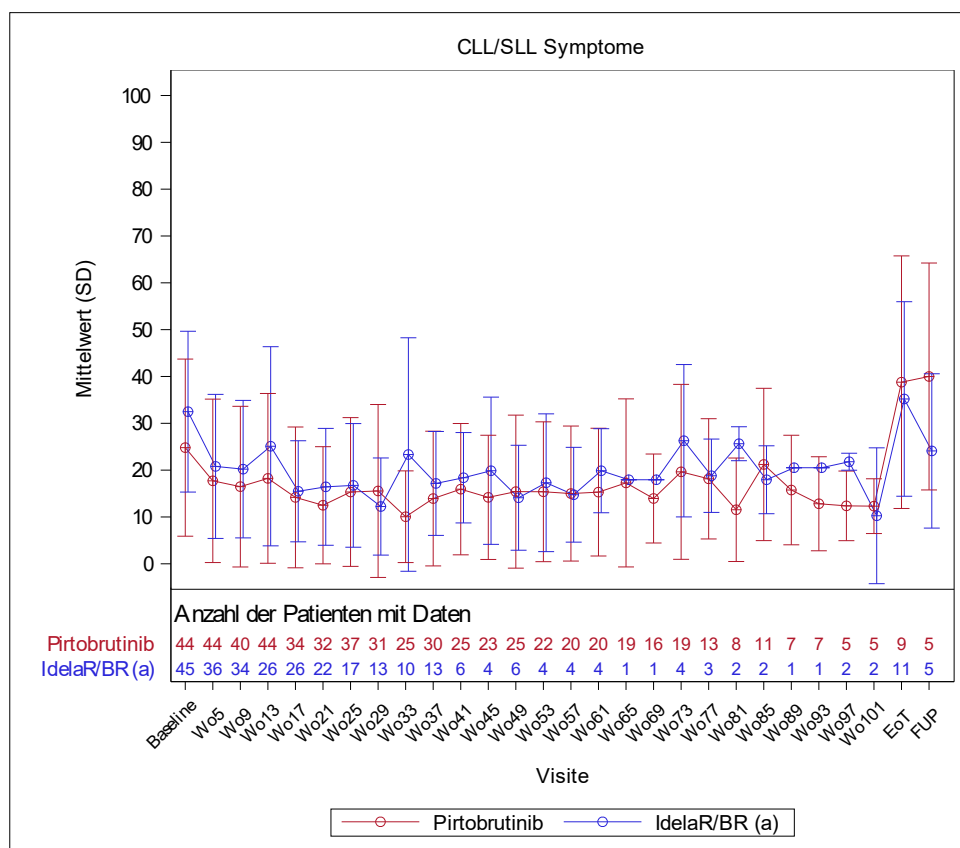
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	-2,6 (-15,4; 10,3)	-7,7 (-7,7; -7,7)	-5,1 (-15,4; 10,3)
Q1-Q3	-10,3-7,7	-7,7--7,7	-9,0-3,8
Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (1)	8 (4)
Mittelwert (SD)	12,8 (10,04)	20,5 (-)	13,8 (9,69)
Median (min; max)	15,4 (0,0; 23,1)	20,5 (20,5; 20,5)	17,9 (0,0; 23,1)
Q1-Q3	2,6-23,1	20,5-20,5	3,8-21,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (4)	1 (1)	7 (5)
Mittelwert (SD)	-3,8 (8,23)	-7,7 (-)	-4,4 (7,65)
Median (min; max)	-2,6 (-15,4; 7,7)	-7,7 (-7,7; -7,7)	-5,1 (-15,4; 7,7)
Q1-Q3	-10,3-0,0	-7,7--7,7	-10,3-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	12,4 (7,43)	21,8 (1,81)	15,1 (7,65)
Median (min; max)	12,8 (2,6; 20,8)	21,8 (20,5; 23,1)	17,9 (2,6; 23,1)
Q1-Q3	7,7-17,9	20,5-23,1	7,7-20,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	0,1 (8,63)	-2,6 (7,25)	-0,7 (7,75)
Median (min; max)	0,0 (-7,7; 13,1)	-2,6 (-7,7; 2,6)	0,0 (-7,7; 13,1)
Q1-Q3	-7,7-2,6	-7,7-2,6	-7,7-2,6
Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (1)	2 (0)	7 (1)
Mittelwert (SD)	12,3 (5,85)	10,3 (14,50)	11,7 (7,67)
Median (min; max)	12,8 (2,6; 17,9)	10,3 (0,0; 20,5)	12,8 (0,0; 20,5)
Q1-Q3	12,8-15,4	0,0-20,5	2,6-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (1)	2 (0)	7 (1)
Mittelwert (SD)	-6,2 (7,39)	-14,1 (9,07)	-8,4 (8,07)
Median (min; max)	-7,7 (-15,4; 2,6)	-14,1 (-20,5; -7,7)	-7,7 (-20,5; 2,6)
Q1-Q3	-10,3-0,0	-20,5--7,7	-15,4-0,0
Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (2)	1 (1)	5 (3)
Mittelwert (SD)	9,6 (5,69)	17,9 (-)	11,3 (6,18)
Median (min; max)	10,3 (2,6; 15,4)	17,9 (17,9; 17,9)	12,8 (2,6; 17,9)
Q1-Q3	5,1-14,1	17,9-17,9	7,7-15,4
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 105			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (2)	1 (1)	5 (3)
Mittelwert (SD)	-1,9 (8,47)	-10,3 (-)	-3,6 (8,23)
Median (min; max)	-1,3 (-12,8; 7,7)	-10,3 (-10,3; -10,3)	-2,6 (-12,8; 7,7)
Q1-Q3	-7,7-3,8	-10,3--10,3	-10,3-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	17,9 (18,13)	20,5 (-)	18,8 (12,91)
Median (min; max)	17,9 (5,1; 30,8)	20,5 (20,5; 20,5)	20,5 (5,1; 30,8)
Q1-Q3	5,1-30,8	20,5-20,5	5,1-30,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	-3,8 (16,32)	-7,7 (-)	-5,1 (11,75)
Median (min; max)	-3,8 (-15,4; 7,7)	-7,7 (-7,7; -7,7)	-7,7 (-15,4; 7,7)
Q1-Q3	-15,4-7,7	-7,7--7,7	-15,4-7,7
Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (0)	0 (1)	2 (1)
Mittelwert (SD)	12,8 (18,13)	-	12,8 (18,13)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 25,6)	-	12,8 (0,0; 25,6)
Q1-Q3	0,0-25,6	-	0,0-25,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (0)	0 (1)	2 (1)
Mittelwert (SD)	-12,8 (10,88)	-	-12,8 (10,88)
Median (min; max)	-12,8 (-20,5; -5,1)	-	-12,8 (-20,5; -5,1)
Q1-Q3	-20,5--5,1	-	-20,5--5,1
Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	0 (1)	1 (2)
Mittelwert (SD)	12,8 (-)	-	12,8 (-)
Median (min; max)	12,8 (12,8; 12,8)	-	12,8 (12,8; 12,8)
Q1-Q3	12,8-12,8	-	12,8-12,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	0 (1)	1 (2)
Mittelwert (SD)	-7,7 (-)	-	-7,7 (-)
Median (min; max)	-7,7 (-7,7; -7,7)	-	-7,7 (-7,7; -7,7)
Q1-Q3	-7,7--7,7	-	-7,7--7,7
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	25,6 (-)	-	25,6 (-)
Median (min; max)	25,6 (25,6; 25,6)	-	25,6 (25,6; 25,6)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	25,6-25,6	-	25,6-25,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	5,1 (-)	-	5,1 (-)
Median (min; max)	5,1 (5,1; 5,1)	-	5,1 (5,1; 5,1)
Q1-Q3	5,1-5,1	-	5,1-5,1
Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (30)	11 (43)	20 (73)
Mittelwert (SD)	38,8 (26,97)	35,2 (20,77)	36,8 (23,17)
Median (min; max)	30,8 (7,7; 92,3)	33,3 (2,6; 79,5)	32,1 (2,6; 92,3)
Q1-Q3	20,5-56,4	23,1-46,2	20,7-52,6
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (31)	9 (45)	17 (76)
Mittelwert (SD)	-3,5 (30,60)	3,7 (12,10)	0,3 (22,28)
Median (min; max)	-1,3 (-48,7; 41,0)	2,6 (-12,8; 25,6)	2,6 (-48,7; 41,0)
Q1-Q3	-28,0-19,2	0,0-10,3	-12,8-10,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (9)	5 (22)	10 (31)
Mittelwert (SD)	40,0 (24,23)	24,1 (16,48)	32,1 (21,26)
Median (min; max)	46,2 (0,0; 64,1)	25,6 (0,0; 43,6)	35,9 (0,0; 64,1)
Q1-Q3	38,5-51,3	17,9-33,3	17,9-46,2
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (10)	4 (23)	8 (33)
Mittelwert (SD)	-1,3 (6,78)	-20,5 (22,16)	-10,9 (18,32)
Median (min; max)	-2,6 (-7,7; 7,7)	-25,6 (-41,0; 10,3)	-6,4 (-41,0; 10,3)
Q1-Q3	-6,4-3,8	-35,9--5,1	-25,6-3,8
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ilsysm_ittb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 56.1: Zeitlicher Verlauf der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ilsylp_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1

03DEC2024 / 07:58

Tabelle 57: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Fatigue			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	30,9 (25,57)	43,1 (23,60)	37,1 (25,21)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 100,0)	38,9 (0,0; 94,4)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-44,4	27,8-61,1	22,2-50,0
Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (12)	36 (13)	80 (25)
Mittelwert (SD)	25,4 (23,85)	28,5 (19,25)	26,8 (21,83)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 83,3)	27,8 (0,0; 72,2)	22,2 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	5,6-36,1	16,7-38,9	8,3-38,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (18)	30 (19)	68 (37)
Mittelwert (SD)	-7,6 (18,74)	-12,4 (16,87)	-9,7 (17,97)
Median (min; max)	-5,6 (-61,1; 33,3)	-5,6 (-44,4; 11,1)	-5,6 (-61,1; 33,3)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-27,8-0,0	-22,2-0,0
Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	40 (15)	34 (13)	74 (28)
Mittelwert (SD)	22,9 (24,21)	27,9 (20,40)	25,2 (22,53)
Median (min; max)	19,4 (0,0; 88,9)	27,8 (0,0; 94,4)	27,8 (0,0; 94,4)
Q1-Q3	0,0-33,3	16,7-38,9	5,6-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (23)	30 (17)	62 (40)
Mittelwert (SD)	-10,4 (23,00)	-9,4 (24,29)	-9,9 (23,44)
Median (min; max)	-11,1 (-83,3; 33,3)	-8,3 (-66,7; 50,0)	-11,1 (-83,3; 50,0)
Q1-Q3	-25,0-2,8	-27,8-5,6	-27,8-5,6
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (7)	26 (12)	70 (19)
Mittelwert (SD)	25,6 (24,53)	31,4 (21,71)	27,8 (23,53)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 94,4)	30,6 (0,0; 94,4)	27,8 (0,0; 94,4)
Q1-Q3	0,0-38,9	22,2-33,3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	-5,9 (20,40)	-5,6 (26,77)	-5,8 (23,11)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 38,9)	0,0 (-55,6; 38,9)	0,0 (-55,6; 38,9)
Q1-Q3	-19,4-0,0	-27,8-16,7	-25,0-2,8
Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	34 (12)	26 (5)	60 (17)
Mittelwert (SD)	20,6 (21,12)	20,7 (15,44)	20,6 (18,72)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)	22,2 (0,0; 61,1)	19,4 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	5,6-27,8	5,6-30,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (21)	23 (8)	48 (29)
Mittelwert (SD)	-8,7 (19,78)	-14,5 (22,64)	-11,5 (21,18)
Median (min; max)	0,0 (-72,2; 16,7)	-11,1 (-72,2; 16,7)	-5,6 (-72,2; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-27,8-0,0	-19,4-0,0
Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	22 (8)	54 (20)
Mittelwert (SD)	18,8 (18,00)	21,7 (17,64)	20,0 (17,75)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)	25,0 (0,0; 55,6)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	5,6-27,8	5,6-33,3	5,6-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (20)	19 (11)	43 (31)
Mittelwert (SD)	-7,9 (23,96)	-12,3 (20,92)	-9,8 (22,51)
Median (min; max)	-5,6 (-61,1; 61,1)	-5,6 (-77,8; 11,1)	-5,6 (-77,8; 61,1)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-16,7-0,0	-16,7-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (4)	17 (8)	54 (12)
Mittelwert (SD)	21,8 (21,17)	21,2 (18,13)	21,6 (20,09)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 88,9)	16,7 (0,0; 66,7)	19,4 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	5,6-33,3	5,6-33,3	5,6-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	-5,2 (20,08)	-13,2 (21,17)	-8,0 (20,60)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	-5,6 (-72,2; 11,1)	-5,6 (-72,2; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-22,2-0,0	-16,7-0,0
Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (10)	13 (10)	44 (20)
Mittelwert (SD)	21,7 (23,32)	14,5 (13,71)	19,6 (21,04)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 88,9)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-27,8	0,0-30,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 29			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (18)	12 (11)	35 (29)
Mittelwert (SD)	-2,9 (24,38)	-18,5 (23,13)	-8,3 (24,79)
Median (min; max)	0,0 (-38,9; 83,3)	-11,1 (-72,2; 11,1)	-5,6 (-72,2; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-27,8--2,8	-27,8-0,0
Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (14)	10 (11)	35 (25)
Mittelwert (SD)	15,1 (14,57)	29,4 (28,09)	19,2 (20,05)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 55,6)	27,8 (0,0; 100,0)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-22,2	11,1-33,3	5,6-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (18)	8 (13)	29 (31)
Mittelwert (SD)	-7,1 (19,81)	-5,6 (15,99)	-6,7 (18,57)
Median (min; max)	-5,6 (-38,9; 50,0)	-8,3 (-22,2; 27,8)	-5,6 (-38,9; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-16,7--0,0	-16,7-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (8)	13 (5)	43 (13)
Mittelwert (SD)	20,4 (20,49)	23,9 (17,77)	21,4 (19,57)
Median (min; max)	19,4 (0,0; 66,7)	22,2 (0,0; 72,2)	22,2 (0,0; 72,2)
Q1-Q3	0,0-33,3	11,1-27,8	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	-8,7 (20,37)	-9,1 (17,08)	-8,8 (19,10)
Median (min; max)	-5,6 (-38,9; 61,1)	-5,6 (-38,9; 22,2)	-5,6 (-38,9; 61,1)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-22,2-5,6	-22,2-0,0
Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (12)	6 (7)	31 (19)
Mittelwert (SD)	23,8 (20,13)	22,2 (11,65)	23,5 (18,63)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 72,2)	25,0 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 72,2)
Q1-Q3	5,6-33,3	22,2-27,8	5,6-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (19)	6 (7)	24 (26)
Mittelwert (SD)	-7,7 (14,28)	0,9 (12,87)	-5,6 (14,19)
Median (min; max)	0,0 (-38,9; 11,1)	5,6 (-22,2; 11,1)	0,0 (-38,9; 11,1)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-5,6-11,1	-13,9-5,6
Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (13)	4 (6)	27 (19)
Mittelwert (SD)	22,0 (19,78)	23,6 (17,20)	22,2 (19,12)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 72,2)	27,8 (0,0; 38,9)	22,2 (0,0; 72,2)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	0,0-33,3	11,1-36,1	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (18)	4 (6)	22 (24)
Mittelwert (SD)	-7,7 (12,66)	0,0 (11,11)	-6,3 (12,52)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 5,6)	-5,6 (-5,6; 16,7)	-2,8 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-5,6-5,6	-11,1-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (9)	6 (3)	31 (12)
Mittelwert (SD)	21,3 (20,83)	18,5 (14,34)	20,8 (19,56)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 72,2)	19,4 (0,0; 38,9)	16,7 (0,0; 72,2)
Q1-Q3	0,0-33,3	5,6-27,8	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	-4,7 (18,82)	3,3 (11,52)	-3,0 (17,64)
Median (min; max)	-5,6 (-44,4; 55,6)	0,0 (-5,6; 22,2)	-2,8 (-44,4; 55,6)
Q1-Q3	-11,1-0,0	-5,6-5,6	-8,3-0,0
Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	22 (12)	4 (5)	26 (17)
Mittelwert (SD)	23,0 (20,16)	16,7 (16,36)	22,0 (19,47)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 72,2)	13,9 (0,0; 38,9)	19,4 (0,0; 72,2)
Q1-Q3	0,0-33,3	5,6-27,8	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (16)	4 (5)	22 (21)
Mittelwert (SD)	-3,1 (16,08)	1,4 (14,61)	-2,3 (15,59)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	-2,8 (-11,1; 22,2)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-11,1-0,0	-8,3-11,1	-11,1-0,0
Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (10)	4 (5)	24 (15)
Mittelwert (SD)	21,7 (18,98)	13,9 (10,64)	20,4 (17,92)
Median (min; max)	25,0 (0,0; 55,6)	16,7 (0,0; 22,2)	22,2 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	0,0-33,3	5,6-22,2	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (15)	4 (5)	19 (20)
Mittelwert (SD)	-3,0 (17,04)	-5,6 (4,54)	-3,5 (15,18)
Median (min; max)	0,0 (-27,8; 27,8)	-5,6 (-11,1; 0,0)	0,0 (-27,8; 27,8)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-8,3--2,8	-16,7-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	22,5 (18,51)	23,6 (8,33)	22,7 (17,10)
Median (min; max)	25,0 (0,0; 66,7)	22,2 (16,7; 33,3)	25,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	2,8-33,3	16,7-30,6	8,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	-5,6 (16,93)	-2,8 (14,70)	-5,0 (16,13)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 22,2)	-5,6 (-16,7; 16,7)	0,0 (-50,0; 22,2)
Q1-Q3	-16,7-5,6	-13,9-8,3	-16,7-5,6
Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (8)	1 (3)	20 (11)
Mittelwert (SD)	24,6 (23,45)	22,2 (-)	24,4 (22,83)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 77,8)	22,2 (22,2; 22,2)	22,2 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	0,0-33,3	22,2-22,2	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (12)	1 (3)	16 (15)
Mittelwert (SD)	0,7 (17,55)	-5,6 (-)	0,3 (17,03)
Median (min; max)	0,0 (-27,8; 38,9)	-5,6 (-5,6; -5,6)	0,0 (-27,8; 38,9)
Q1-Q3	-11,1-11,1	-5,6--5,6	-11,1-8,3
Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	16 (8)	1 (3)	17 (11)
Mittelwert (SD)	20,8 (12,91)	22,2 (-)	20,9 (12,50)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 44,4)	22,2 (22,2; 22,2)	22,2 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	8,3-27,8	22,2-22,2	11,1-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (12)	1 (3)	13 (15)
Mittelwert (SD)	0,0 (11,36)	-5,6 (-)	-0,4 (10,99)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 22,2)	-5,6 (-5,6; -5,6)	0,0 (-16,7; 22,2)
Q1-Q3	-8,3-5,6	-5,6--5,6	-5,6-5,6
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	27,8 (25,32)	33,3 (14,34)	28,7 (23,61)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 94,4)	33,3 (16,7; 50,0)	22,2 (0,0; 94,4)
Q1-Q3	11,1-55,6	22,2-44,4	11,1-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-0,7 (20,67)	8,3 (18,98)	1,2 (20,17)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 50,0)	5,6 (-11,1; 33,3)	0,0 (-44,4; 50,0)
Q1-Q3	-11,1-5,6	-5,6-22,2	-11,1-11,1

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (7)	3 (1)	16 (8)
Mittelwert (SD)	26,1 (18,76)	27,8 (5,56)	26,4 (16,91)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)	27,8 (22,2; 33,3)	25,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	11,1-33,3	22,2-33,3	16,7-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (8)	3 (1)	15 (9)
Mittelwert (SD)	-4,6 (12,50)	3,7 (8,49)	-3,0 (12,04)
Median (min; max)	-2,8 (-33,3; 11,1)	5,6 (-5,6; 11,1)	0,0 (-33,3; 11,1)
Q1-Q3	-11,1-5,6	-5,6-11,1	-5,6-5,6
Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (8)	2 (1)	10 (9)
Mittelwert (SD)	16,7 (15,43)	30,6 (3,93)	19,4 (14,87)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	30,6 (27,8; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	27,8-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (9)	2 (1)	9 (10)
Mittelwert (SD)	-5,6 (11,11)	8,3 (3,93)	-2,5 (11,49)
Median (min; max)	-11,1 (-16,7; 11,1)	8,3 (5,6; 11,1)	0,0 (-16,7; 11,1)
Q1-Q3	-16,7-5,6	5,6-11,1	-11,1-5,6
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	30,3 (20,39)	27,8 (7,86)	29,9 (18,78)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 66,7)	27,8 (22,2; 33,3)	27,8 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	16,7-44,4	22,2-33,3	16,7-38,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)
Mittelwert (SD)	-2,2 (28,23)	0,0 (7,86)	-1,9 (25,66)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 61,1)	0,0 (-5,6; 5,6)	0,0 (-44,4; 61,1)
Q1-Q3	-11,1-5,6	-5,6-5,6	-11,1-5,6
Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (5)	1 (1)	8 (6)
Mittelwert (SD)	23,8 (15,62)	27,8 (-)	24,3 (14,53)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 50,0)	27,8 (27,8; 27,8)	25,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	16,7-33,3	27,8-27,8	16,7-30,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (5)	1 (1)	8 (6)
Mittelwert (SD)	-0,8 (10,36)	0,0 (-)	-0,7 (9,59)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 11,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-16,7; 11,1)
Q1-Q3	-11,1-11,1	0,0-0,0	-5,6-5,6
Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (1)	8 (4)
Mittelwert (SD)	16,7 (13,61)	27,8 (-)	18,1 (13,20)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	27,8 (27,8; 27,8)	22,2 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-27,8	27,8-27,8	5,6-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (4)	1 (1)	7 (5)
Mittelwert (SD)	-4,6 (9,57)	0,0 (-)	-4,0 (8,91)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 5,6)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-16,7; 5,6)
Q1-Q3	-16,7-0,0	0,0-0,0	-16,7-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	21,1 (13,26)	27,8 (0,00)	23,0 (11,31)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 33,3)	27,8 (27,8; 27,8)	27,8 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	16,7-27,8	27,8-27,8	16,7-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	4,4 (12,67)	0,0 (0,00)	3,2 (10,57)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 22,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-11,1; 22,2)
Q1-Q3	0,0-11,1	0,0-0,0	0,0-11,1
Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (1)	2 (0)	7 (1)
Mittelwert (SD)	16,7 (13,61)	13,9 (19,64)	15,9 (13,77)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 33,3)	13,9 (0,0; 27,8)	22,2 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	5,6-22,2	0,0-27,8	0,0-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (1)	2 (0)	7 (1)
Mittelwert (SD)	-2,2 (11,52)	-13,9 (19,64)	-5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-22,2; 5,6)	-13,9 (-27,8; 0,0)	0,0 (-27,8; 5,6)
Q1-Q3	0,0-5,6	-27,8-0,0	-22,2-5,6
Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (2)	1 (1)	5 (3)
Mittelwert (SD)	16,7 (12,00)	22,2 (-)	17,8 (10,69)
Median (min; max)	19,4 (0,0; 27,8)	22,2 (22,2; 22,2)	22,2 (0,0; 27,8)
Q1-Q3	8,3-25,0	22,2-22,2	16,7-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 105			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (2)	1 (1)	5 (3)
Mittelwert (SD)	2,8 (5,56)	-5,6 (-)	1,1 (6,09)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 11,1)	-5,6 (-5,6; -5,6)	0,0 (-5,6; 11,1)
Q1-Q3	0,0-5,6	-5,6--5,6	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	22,2 (15,71)	27,8 (-)	24,1 (11,56)
Median (min; max)	22,2 (11,1; 33,3)	27,8 (27,8; 27,8)	27,8 (11,1; 33,3)
Q1-Q3	11,1-33,3	27,8-27,8	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	2,8 (11,79)	0,0 (-)	1,9 (8,49)
Median (min; max)	2,8 (-5,6; 11,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-5,6; 11,1)
Q1-Q3	-5,6-11,1	0,0-0,0	-5,6-11,1
Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (0)	0 (1)	2 (1)
Mittelwert (SD)	11,1 (15,71)	-	11,1 (15,71)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 22,2)	-	11,1 (0,0; 22,2)
Q1-Q3	0,0-22,2	-	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (0)	0 (1)	2 (1)
Mittelwert (SD)	-11,1 (7,86)	-	-11,1 (7,86)
Median (min; max)	-11,1 (-16,7; -5,6)	-	-11,1 (-16,7; -5,6)
Q1-Q3	-16,7--5,6	-	-16,7--5,6
Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	0 (1)	1 (2)
Mittelwert (SD)	22,2 (-)	-	22,2 (-)
Median (min; max)	22,2 (22,2; 22,2)	-	22,2 (22,2; 22,2)
Q1-Q3	22,2-22,2	-	22,2-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	0 (1)	1 (2)
Mittelwert (SD)	5,6 (-)	-	5,6 (-)
Median (min; max)	5,6 (5,6; 5,6)	-	5,6 (5,6; 5,6)
Q1-Q3	5,6-5,6	-	5,6-5,6
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	22,2 (-)	-	22,2 (-)
Median (min; max)	22,2 (22,2; 22,2)	-	22,2 (22,2; 22,2)

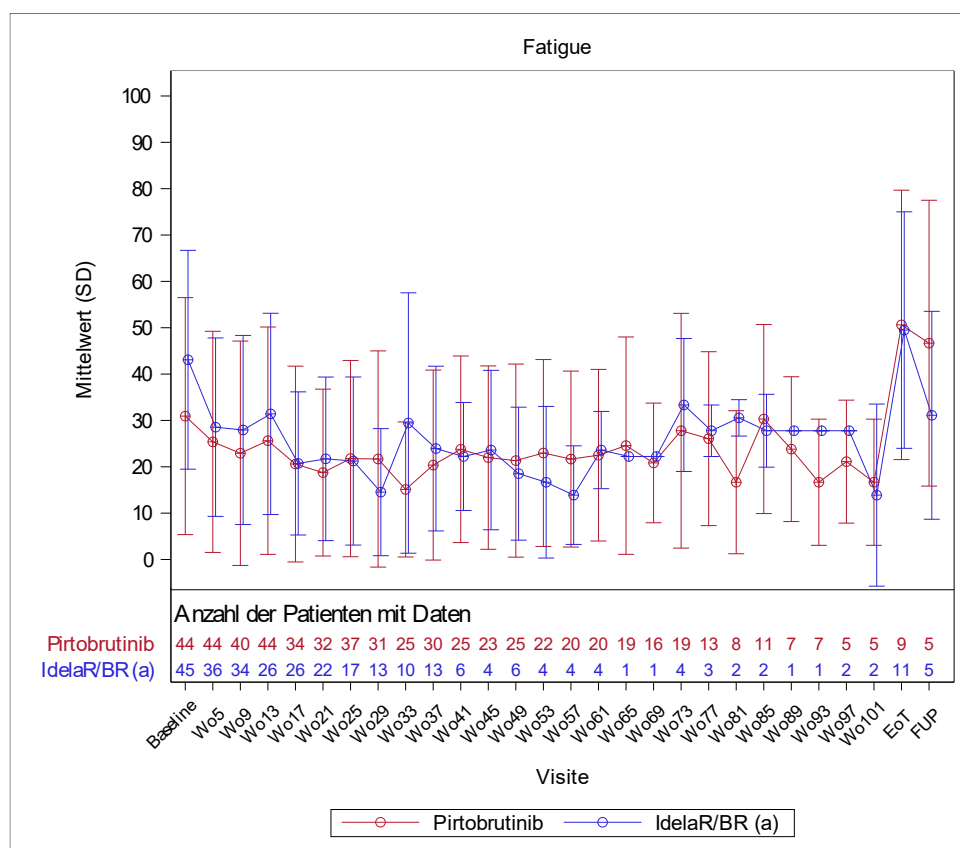
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	22,2-22,2	-	22,2-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	5,6 (-)	-	5,6 (-)
Median (min; max)	5,6 (5,6; 5,6)	-	5,6 (5,6; 5,6)
Q1-Q3	5,6-5,6	-	5,6-5,6
Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (30)	11 (43)	20 (73)
Mittelwert (SD)	50,6 (29,06)	49,5 (25,51)	50,0 (26,43)
Median (min; max)	33,3 (16,7; 100,0)	50,0 (5,6; 100,0)	47,2 (5,6; 100,0)
Q1-Q3	33,3-66,7	33,3-61,1	33,3-63,9
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (31)	9 (45)	17 (76)
Mittelwert (SD)	-0,7 (35,81)	8,6 (13,06)	4,2 (25,87)
Median (min; max)	-5,6 (-44,4; 61,1)	5,6 (-16,7; 27,8)	5,6 (-44,4; 61,1)
Q1-Q3	-30,6-25,0	5,6-16,7	-11,1-22,2
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (9)	5 (22)	10 (31)
Mittelwert (SD)	46,7 (30,83)	31,1 (22,43)	38,9 (26,71)
Median (min; max)	55,6 (0,0; 77,8)	33,3 (0,0; 61,1)	36,1 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	33,3-66,7	22,2-38,9	22,2-61,1
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (10)	4 (23)	8 (33)
Mittelwert (SD)	-4,2 (8,33)	-27,8 (27,59)	-16,0 (22,70)
Median (min; max)	-5,6 (-11,1; 5,6)	-30,6 (-55,6; 5,6)	-11,1 (-55,6; 5,6)
Q1-Q3	-11,1-2,8	-50,0--5,6	-30,6-2,8
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ilmasm_ittb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 57.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

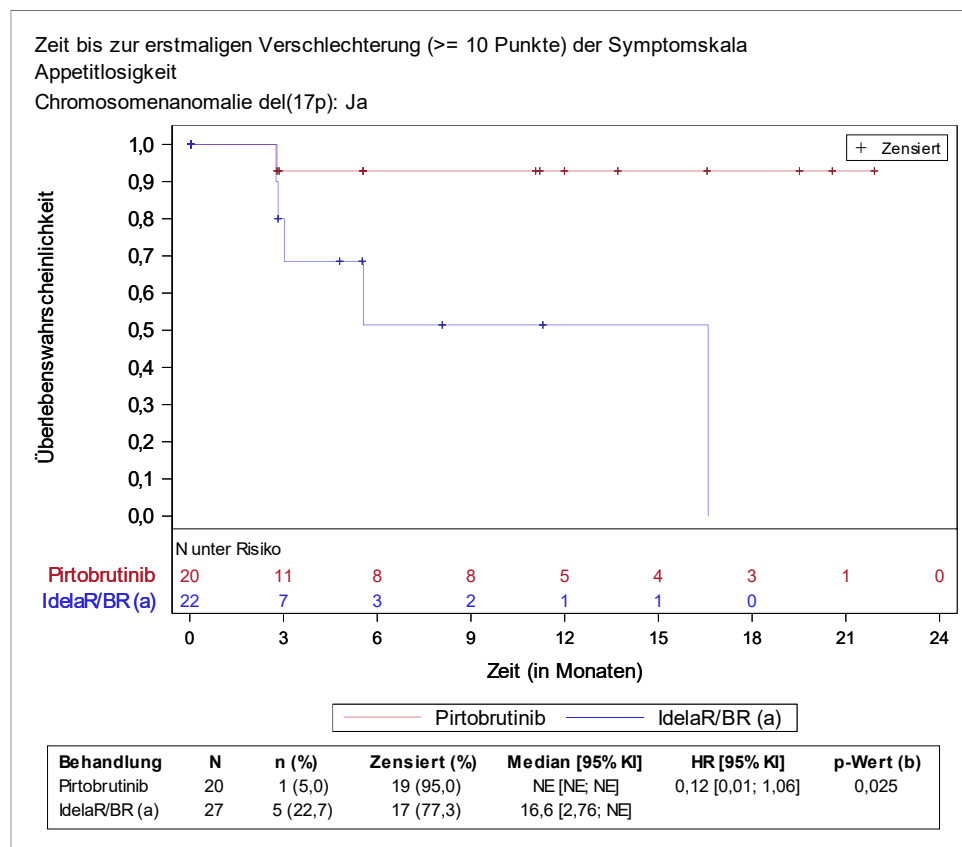
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ilfalp_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Anhang 4-G1.4.3: Ergänzende Subgruppenanalysen

Anhang 4-G1.4.4: Kaplan-Meier Plots Subgruppen

Abbildung 70.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit, Subgruppenanalyse für Chromosomenanomalie del(17p): Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

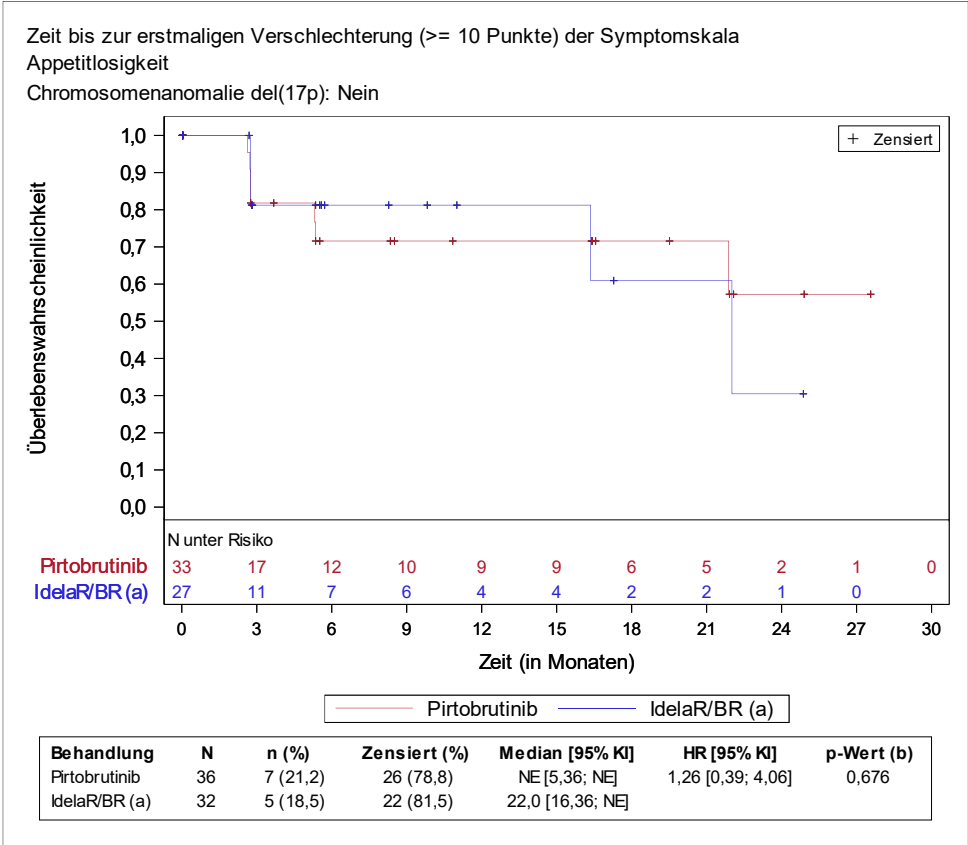
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwap10p_sub_p17dp1_ittb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 06:12

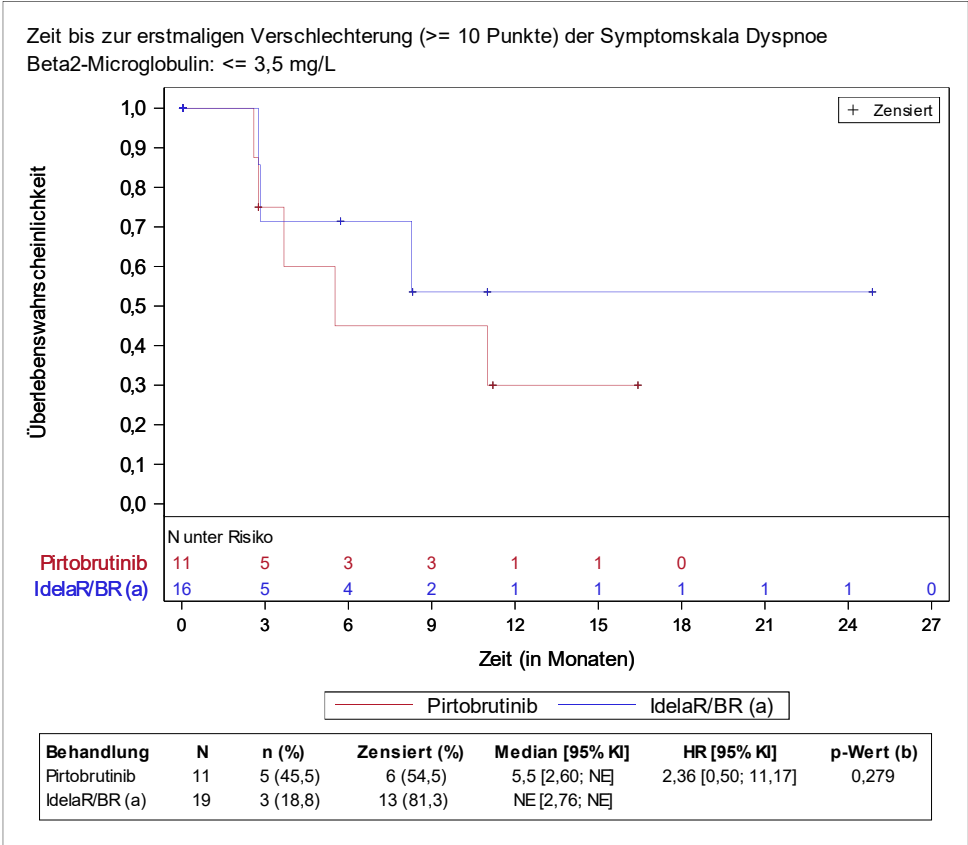
Abbildung 70.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit, Subgruppenanalyse für Chromosomenanomalie del(17p): Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwap10p_sub_p17dp2_ittb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

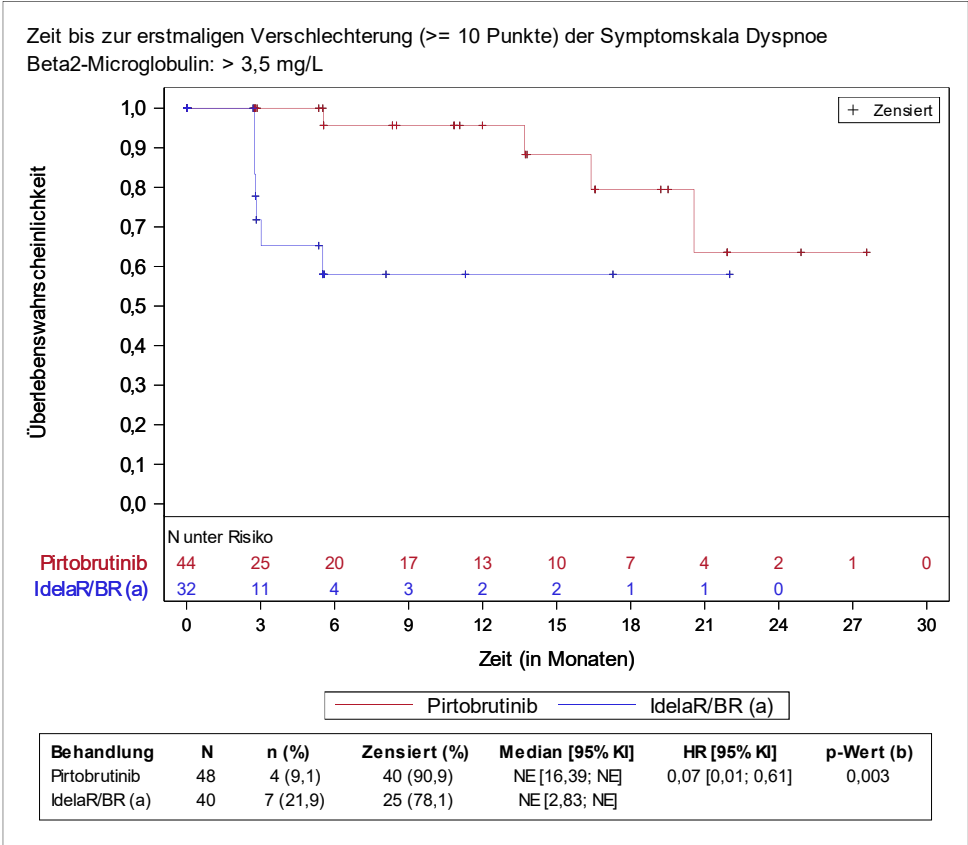
Abbildung 71.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: ≤ 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwdy10p_sub_b2micg1_itlb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

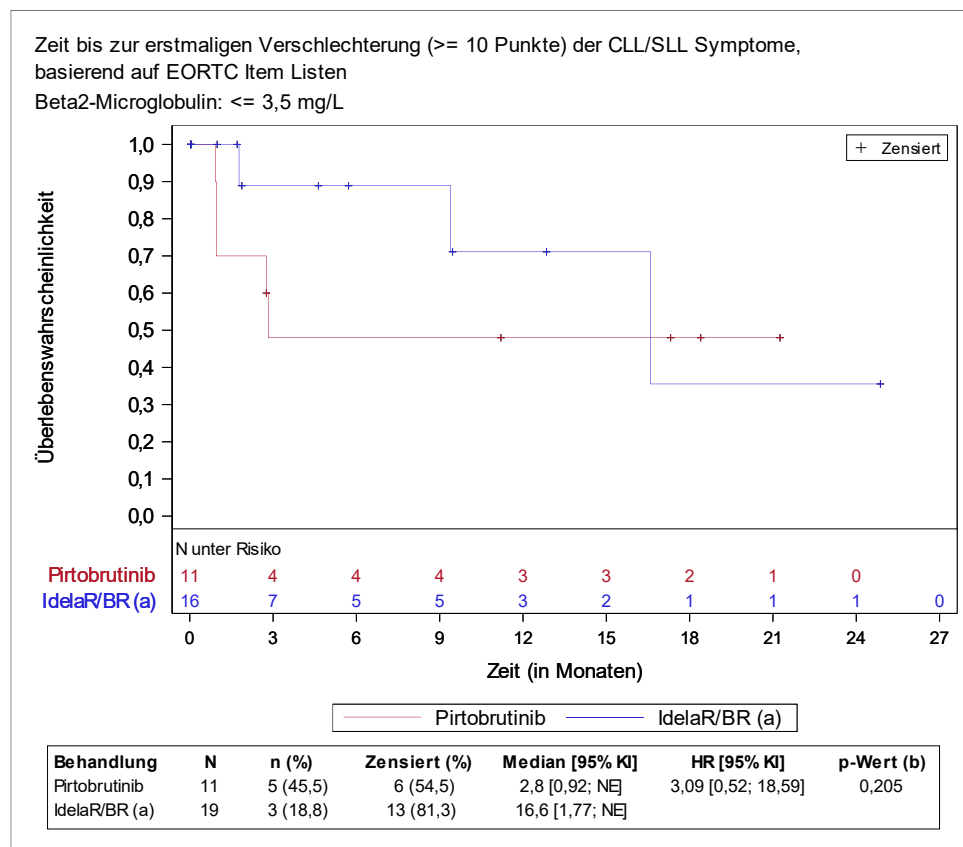
Abbildung 71.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: > 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwdy10p_sub_b2micg2_itlb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 73.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: $\leq 3,5$ mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

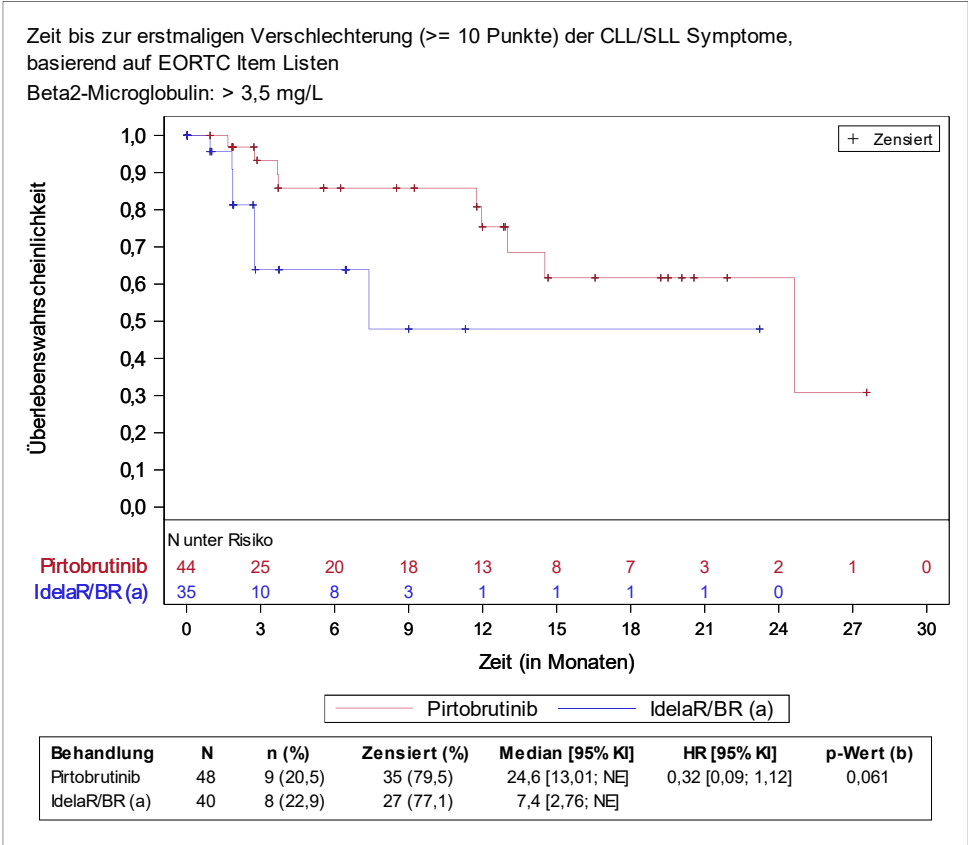
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilsy10p_sub_b2micg1_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 73.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: > 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilsy10p_sub_b2micg2_itb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Anhang 4-G1.4.5: Nicht interagierende Subgruppen

Tabelle 97: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,913)					
< 65 Jahre	3/22 (13,6)	NE [21,88; NE]	5/23 (21,7)	16,4 [3,02; NE]	0,29 [0,07; 1,25] 0,080
≥ 65 Jahre	5/34 (14,7)	NE [NE; NE]	5/28 (17,9)	22,0 [2,76; NE]	0,66 [0,19; 2,29] 0,536
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,342)					
Männlich	7/40 (17,5)	NE [21,88; NE]	5/35 (14,3)	16,4 [2,76; NE]	0,77 [0,24; 2,49] 0,665
Weiblich	1/16 (6,3)	NE [5,36; NE]	5/16 (31,3)	16,6 [2,83; NE]	0,22 [0,02; 2,05] 0,149
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,250)					
Europa	7/38 (18,4)	NE [5,36; NE]	7/30 (23,3)	16,6 [3,02; NE]	0,78 [0,27; 2,27] 0,629
Andere	1/18 (5,6)	NE [21,88; NE]	3/21 (14,3)	NE [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,023
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,246)					
0-II	3/22 (13,6)	NE [21,88; NE]	5/25 (20,0)	16,4 [2,76; NE]	0,28 [0,06; 1,18] 0,063
III-IV	5/30 (16,7)	NE [5,32; NE]	5/25 (20,0)	22,0 [5,55; NE]	1,36 [0,35; 5,23] 0,640
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,170)					
0	4/22 (18,2)	NE [5,36; NE]	1/16 (6,3)	NE [5,55; NE]	2,41 [0,23; 25,15] 0,451
1-2	4/34 (11,8)	NE [NE; NE]	9/35 (25,7)	16,6 [2,83; NE]	0,33 [0,10; 1,08] 0,054
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,412)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [5,36; NE]	3/9 (33,3)	5,6 [2,76; NE]	0,20 [0,02; 1,98] 0,130

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
≥ 4	7/30 (23,3)	NE [2,79; NE]	7/36 (19,4)	16,6 [16,36; NE]	0,95 [0,32; 2,79] 0,914
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,564
Nein	7/48 (14,6)	NE [21,88; NE]	10/44 (22,7)	16,6 [5,55; NE]	0,48 [0,18; 1,30] 0,141
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,585)					
Krankheitsprogress	6/40 (15,0)	NE [21,88; NE]	9/41 (22,0)	16,6 [5,55; NE]	0,51 [0,18; 1,46] 0,192
Toxizität	1/7 (14,3)	NE [2,63; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Andere	1/9 (11,1)	NE [5,36; NE]	1/4 (25,0)	NE [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,083
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,501)					
< 5 cm	6/31 (19,4)	NE [21,88; NE]	5/21 (23,8)	22,0 [3,02; NE]	0,70 [0,20; 2,44] 0,557
≥ 5 cm	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	5/28 (17,9)	16,6 [2,76; NE]	0,50 [0,09; 2,74] 0,449
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,440)					
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [2,76; NE]	2/16 (12,5)	16,6 [5,55; NE]	2,04 [0,13; 32,35] 0,612
> 3,5 mg/L	6/44 (13,6)	NE [21,88; NE]	8/32 (25,0)	16,4 [2,83; NE]	0,46 [0,15; 1,45] 0,178
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,108)					
Ja	3/10 (30,0)	5,4 [2,63; NE]	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	1,31 [0,11; 15,21] 0,829
Nein	5/43 (11,6)	NE [21,88; NE]	9/40 (22,5)	16,6 [5,55; NE]	0,32 [0,11; 1,00] 0,035
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,308)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	4/27 (14,8)	NE [5,36; NE]	6/25 (24,0)	16,6 [2,83; NE]	0,42 [0,11; 1,51] 0,168
Nein	2/10 (20,0)	NE [2,76; NE]	1/11 (9,1)	NE [16,36; NE]	1,56 [0,13; 18,53] 0,721
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,636)					
Ja	3/22 (13,6)	21,9 [21,88; NE]	4/13 (30,8)	16,6 [2,76; NE]	0,41 [0,09; 1,98] 0,257
Nein	4/29 (13,8)	NE [5,32; NE]	6/35 (17,1)	22,0 [3,02; NE]	0,59 [0,16; 2,15] 0,413
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwap10p_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 98: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,141)					
< 65 Jahre	6/22 (27,3)	19,3 [5,59; NE]	6/23 (26,1)	8,1 [4,80; NE]	0,54 [0,16; 1,85] 0,321
≥ 65 Jahre	5/34 (14,7)	22,1 [11,07; NE]	8/28 (28,6)	5,6 [2,79; NE]	0,18 [0,05; 0,69] 0,006
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,820)					
Männlich	9/40 (22,5)	19,3 [13,73; NE]	9/35 (25,7)	8,1 [4,80; NE]	0,26 [0,08; 0,79] 0,012
Weiblich	2/16 (12,5)	NE [8,38; NE]	5/16 (31,3)	5,7 [2,79; NE]	0,28 [0,05; 1,49] 0,114
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,829)					
Europa	7/38 (18,4)	22,1 [13,73; NE]	9/30 (30,0)	8,1 [5,52; 16,56]	0,26 [0,09; 0,79] 0,012
Andere	4/18 (22,2)	NE [5,59; NE]	5/21 (23,8)	5,6 [2,76; NE]	0,45 [0,10; 1,97] 0,276
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,583)					
0-II	5/22 (22,7)	22,1 [8,38; NE]	4/25 (16,0)	16,4 [2,76; NE]	0,38 [0,08; 1,74] 0,195
III-IV	4/30 (13,3)	NE [11,07; NE]	10/25 (40,0)	5,6 [4,80; NE]	0,14 [0,03; 0,63] 0,003
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,963)					
0	4/22 (18,2)	19,3 [8,38; NE]	3/16 (18,8)	5,6 [2,69; NE]	0,37 [0,06; 2,38] 0,282
1-2	7/34 (20,6)	22,1 [11,07; NE]	11/35 (31,4)	5,7 [5,52; 16,56]	0,30 [0,11; 0,84] 0,015
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,802)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [8,38; NE]	2/9 (22,2)	NE [2,79; NE]	0,39 [0,04; 4,39] 0,433

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	3/16 (18,8)	19,3 [13,73; NE]	1/6 (16,7)	5,6 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,083
≥ 4	7/30 (23,3)	19,3 [5,59; NE]	11/36 (30,6)	5,7 [4,80; 16,56]	0,40 [0,15; 1,11] 0,067
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,310)					
Ja	3/8 (37,5)	16,6 [11,07; NE]	1/7 (14,3)	NE [5,72; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Nein	8/48 (16,7)	22,1 [13,73; NE]	13/44 (29,5)	5,7 [5,52; 16,56]	0,28 [0,11; 0,73] 0,005
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	7/40 (17,5)	NE [11,07; NE]	14/41 (34,1)	5,7 [4,80; 16,36]	0,27 [0,10; 0,73] 0,006
Toxizität	1/7 (14,3)	NE [16,56; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Andere	3/9 (33,3)	22,1 [2,76; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,229)					
< 5 cm	9/31 (29,0)	19,3 [11,07; NE]	6/21 (28,6)	16,4 [5,55; NE]	0,40 [0,12; 1,32] 0,130
≥ 5 cm	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	8/28 (28,6)	5,6 [2,76; NE]	0,21 [0,04; 1,00] 0,030
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,190)					
≤ 3,5 mg/L	4/11 (36,4)	16,6 [3,68; NE]	3/16 (18,8)	NE [5,52; NE]	0,51 [0,07; 3,86] 0,514
> 3,5 mg/L	7/44 (15,9)	NE [16,56; NE]	10/32 (31,3)	5,7 [2,79; NE]	0,19 [0,06; 0,66] 0,005
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,940)					
Ja	3/20 (15,0)	NE [5,59; NE]	4/22 (18,2)	NE [2,76; NE]	0,17 [0,02; 1,51] 0,071
Nein	7/33 (21,2)	22,1 [11,07; NE]	10/27 (37,0)	5,7 [5,52; NE]	0,27 [0,09; 0,84] 0,016
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,236)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	1/10 (10,0)	NE [8,38; NE]	2/8 (25,0)	8,1 [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,031
Nein	9/43 (20,9)	22,1 [11,07; NE]	12/40 (30,0)	5,7 [5,52; 16,56]	0,33 [0,12; 0,89] 0,023
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,972)					
Ja	6/27 (22,2)	19,3 [8,38; NE]	9/25 (36,0)	5,7 [2,76; 16,56]	0,26 [0,08; 0,86] 0,019
Nein	2/10 (20,0)	22,1 [2,79; NE]	4/11 (36,4)	8,1 [5,55; NE]	0,26 [0,03; 2,44] 0,209
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,080)					
Ja	4/22 (18,2)	19,3 [11,07; NE]	1/13 (7,7)	NE [8,08; NE]	3,16 [0,30; 33,69] 0,319
Nein	5/29 (17,2)	22,1 [5,59; NE]	13/35 (37,1)	5,6 [2,79; 16,36]	0,14 [0,04; 0,51] <0,001
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwdi10p_sub_itb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 99: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,623)					
< 65 Jahre	5/22 (22,7)	20,6 [11,01; NE]	5/23 (21,7)	8,3 [3,02; NE]	0,37 [0,08; 1,60] 0,168
≥ 65 Jahre	4/34 (11,8)	NE [16,39; NE]	5/28 (17,9)	NE [2,76; NE]	0,36 [0,08; 1,50] 0,146
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,677)					
Männlich	5/40 (12,5)	NE [16,39; NE]	5/35 (14,3)	NE [2,76; NE]	0,33 [0,08; 1,38] 0,116
Weiblich	4/16 (25,0)	20,6 [2,60; NE]	5/16 (31,3)	8,3 [2,83; NE]	0,54 [0,12; 2,36] 0,419
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,750)					
Europa	6/38 (15,8)	20,6 [13,70; NE]	6/30 (20,0)	NE [3,02; NE]	0,39 [0,11; 1,43] 0,141
Andere	3/18 (16,7)	NE [5,55; NE]	4/21 (19,0)	NE [2,76; NE]	0,41 [0,07; 2,39] 0,318
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
0	3/22 (13,6)	NE [5,55; NE]	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,237
1-2	6/34 (17,6)	20,6 [13,70; NE]	10/35 (28,6)	8,3 [2,79; NE]	0,20 [0,05; 0,73] 0,008
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,701)					
1-2	3/10 (30,0)	16,4 [2,76; NE]	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	0,67 [0,09; 4,82] 0,687
3	1/16 (6,3)	NE [5,52; NE]	1/6 (16,7)	NE [2,83; NE]	0,24 [0,01; 3,93] 0,275
≥ 4	5/30 (16,7)	NE [13,70; NE]	7/36 (19,4)	8,3 [2,83; NE]	0,35 [0,09; 1,42] 0,131
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	1/8 (12,5)	NE [2,60; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,564
Nein	8/48 (16,7)	20,6 [13,70; NE]	10/44 (22,7)	NE [2,83; NE]	0,29 [0,10; 0,87] 0,020
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,609)					
Krankheitsprogress	6/40 (15,0)	NE [13,70; NE]	8/41 (19,5)	NE [3,02; NE]	0,36 [0,10; 1,23] 0,091
Toxizität	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Andere	3/9 (33,3)	16,4 [5,52; NE]	2/4 (50,0)	2,8 [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,014
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,338)					
< 5 cm	7/31 (22,6)	20,6 [13,70; NE]	5/21 (23,8)	NE [2,83; NE]	0,44 [0,11; 1,67] 0,223
≥ 5 cm	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	5/28 (17,9)	8,3 [2,76; NE]	0,13 [0,01; 1,23] 0,043
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,133)					
Ja	3/20 (15,0)	20,6 [13,70; NE]	5/22 (22,7)	8,3 [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,007
Nein	6/33 (18,2)	NE [5,55; NE]	5/27 (18,5)	NE [2,79; NE]	0,93 [0,27; 3,19] 0,936
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,857)					
Ja	1/10 (10,0)	NE [11,01; NE]	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	0,50 [0,03; 8,46] 0,625
Nein	8/43 (18,6)	20,6 [13,70; NE]	8/40 (20,0)	NE [3,02; NE]	0,45 [0,14; 1,41] 0,159
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

*Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwdy10p_sub_ittb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25*

Tabelle 100: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,764)					
< 65 Jahre	8/22 (36,4)	16,6 [5,36; NE]	7/23 (30,4)	16,6 [2,83; NE]	0,50 [0,16; 1,56] 0,225
≥ 65 Jahre	7/34 (20,6)	NE [5,52; NE]	7/28 (25,0)	5,7 [2,76; NE]	0,53 [0,18; 1,53] 0,242
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,918)					
Männlich	12/40 (30,0)	22,1 [5,52; NE]	8/35 (22,9)	5,7 [2,76; NE]	0,53 [0,20; 1,42] 0,208
Weiblich	3/16 (18,8)	16,6 [5,36; NE]	6/16 (37,5)	5,6 [2,79; NE]	0,44 [0,11; 1,84] 0,250
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,379)					
Europa	11/38 (28,9)	13,7 [5,52; NE]	10/30 (33,3)	5,6 [2,79; NE]	0,66 [0,27; 1,63] 0,368
Andere	4/18 (22,2)	22,1 [22,08; NE]	4/21 (19,0)	NE [2,76; NE]	0,33 [0,06; 1,91] 0,198
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,275)					
0-II	8/22 (36,4)	16,6 [2,83; NE]	5/25 (20,0)	16,6 [2,76; NE]	0,85 [0,27; 2,72] 0,807
III-IV	5/30 (16,7)	22,1 [11,14; NE]	9/25 (36,0)	5,6 [2,79; NE]	0,23 [0,06; 0,91] 0,022
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,234)					
0	6/22 (27,3)	22,1 [5,36; NE]	1/16 (6,3)	NE [4,80; NE]	2,22 [0,22; 22,22] 0,487
1-2	9/34 (26,5)	16,6 [11,14; NE]	13/35 (37,1)	3,0 [2,76; NE]	0,47 [0,19; 1,13] 0,088
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,889)					
1-2	3/10 (30,0)	16,6 [2,73; NE]	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	0,67 [0,09; 5,06] 0,693

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	3/16 (18,8)	NE [2,83; NE]	1/6 (16,7)	NE [2,83; NE]	0,63 [0,05; 7,29] 0,707
≥ 4	9/30 (30,0)	22,1 [3,68; NE]	11/36 (30,6)	5,6 [2,79; NE]	0,46 [0,17; 1,23] 0,103
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,886)					
Ja	3/8 (37,5)	22,1 [2,76; NE]	1/7 (14,3)	NE [5,72; NE]	0,88 [0,08; 9,79] 0,917
Nein	12/48 (25,0)	16,6 [11,14; NE]	13/44 (29,5)	5,6 [2,79; NE]	0,51 [0,22; 1,16] 0,108
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,687)					
Krankheitsprogress	10/40 (25,0)	22,1 [13,70; NE]	12/41 (29,3)	5,7 [2,79; NE]	0,41 [0,16; 1,03] 0,046
Toxizität	2/7 (28,6)	8,5 [5,52; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Andere	3/9 (33,3)	NE [2,73; NE]	2/4 (50,0)	2,8 [2,76; NE]	0,19 [0,02; 2,11] 0,131
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,856)					
< 5 cm	11/31 (35,5)	22,1 [5,52; NE]	7/21 (33,3)	3,0 [2,79; NE]	0,47 [0,16; 1,43] 0,164
≥ 5 cm	4/23 (17,4)	16,6 [3,68; NE]	7/28 (25,0)	16,6 [2,76; NE]	0,62 [0,17; 2,22] 0,495
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,230)					
≤ 3,5 mg/L	4/11 (36,4)	5,4 [2,76; NE]	4/16 (25,0)	16,6 [2,83; NE]	0,90 [0,15; 5,23] 0,930
> 3,5 mg/L	10/44 (22,7)	22,1 [11,14; NE]	9/32 (28,1)	5,6 [2,76; NE]	0,29 [0,08; 1,00] 0,037
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,876)					
Ja	6/20 (30,0)	13,7 [5,52; NE]	6/22 (27,3)	4,8 [2,76; NE]	0,59 [0,16; 2,13] 0,415
Nein	9/33 (27,3)	22,1 [5,36; NE]	8/27 (29,6)	5,7 [2,76; NE]	0,65 [0,22; 1,89] 0,432
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,244)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	1/10 (10,0)	NE [5,36; NE]	2/8 (25,0)	2,8 [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,070
Nein	14/43 (32,6)	16,6 [8,54; NE]	11/40 (27,5)	5,7 [2,79; NE]	0,68 [0,29; 1,59] 0,375
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,315)					
Ja	8/27 (29,6)	22,1 [2,79; NE]	9/25 (36,0)	5,6 [2,79; NE]	0,55 [0,20; 1,51] 0,231
Nein	4/10 (40,0)	11,1 [2,76; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,76; NE]	1,24 [0,17; 8,94] 0,829
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,619)					
Ja	7/22 (31,8)	16,6 [11,14; NE]	5/13 (38,5)	2,8 [2,76; NE]	0,50 [0,14; 1,83] 0,301
Nein	5/29 (17,2)	NE [5,52; NE]	8/35 (22,9)	5,7 [3,02; NE]	0,52 [0,15; 1,74] 0,271
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwfa10p_sub_itb_a.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 101: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Ja	1/8 (12,5)	19,3 [NE; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Nein	6/48 (12,5)	NE [16,66; NE]	5/44 (11,4)	NE [11,04; NE]	0,70 [0,19; 2,57] 0,579
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Ja	2/10 (20,0)	NE [5,36; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Nein	5/43 (11,6)	NE [16,66; NE]	5/40 (12,5)	16,6 [11,04; NE]	0,31 [0,07; 1,42] 0,116
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwco10p_sub_itb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 102: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,519)					
< 65 Jahre	5/22 (22,7)	24,6 [5,36; NE]	2/23 (8,7)	NE [5,55; NE]	1,64 [0,29; 9,28] 0,573
≥ 65 Jahre	7/34 (20,6)	16,8 [11,07; NE]	4/28 (14,3)	16,6 [2,79; NE]	0,89 [0,25; 3,20] 0,843
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,534)					
Männlich	9/40 (22,5)	24,6 [13,70; NE]	3/35 (8,6)	NE [11,30; NE]	1,44 [0,36; 5,70] 0,575
Weiblich	3/16 (18,8)	NE [2,79; NE]	3/16 (18,8)	16,6 [5,55; NE]	0,89 [0,18; 4,49] 0,889
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,951)					
Europa	9/38 (23,7)	14,1 [5,36; NE]	5/30 (16,7)	16,6 [5,55; NE]	0,99 [0,31; 3,22] 0,979
Andere	3/18 (16,7)	24,6 [11,07; NE]	1/21 (4,8)	NE [2,76; NE]	1,06 [0,08; 13,23] 0,966
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,872)					
0-II	5/22 (22,7)	24,6 [16,82; NE]	2/25 (8,0)	NE [2,76; NE]	1,66 [0,31; 8,86] 0,546
III-IV	6/30 (20,0)	NE [11,07; NE]	4/25 (16,0)	16,6 [11,30; NE]	1,06 [0,27; 4,08] 0,936
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,898)					
0	4/22 (18,2)	24,6 [5,36; NE]	1/16 (6,3)	NE [2,76; NE]	1,72 [0,15; 19,23] 0,638
1-2	8/34 (23,5)	16,8 [11,07; NE]	5/35 (14,3)	16,6 [5,55; NE]	0,96 [0,30; 3,08] 0,943
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,288)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [5,36; NE]	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	0,27 [0,02; 3,09] 0,261

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	3/16 (18,8)	14,1 [2,76; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,362
≥ 4	8/30 (26,7)	24,6 [11,07; NE]	4/36 (11,1)	16,6 [5,55; NE]	1,20 [0,34; 4,25] 0,781
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	3/8 (37,5)	11,1 [2,76; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Nein	9/48 (18,8)	24,6 [14,06; NE]	6/44 (13,6)	16,6 [11,30; NE]	0,77 [0,25; 2,35] 0,648
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,433)					
Krankheitsprogress	8/40 (20,0)	24,6 [13,70; NE]	4/41 (9,8)	16,6 [11,30; NE]	1,21 [0,34; 4,24] 0,764
Toxizität	2/7 (28,6)	14,1 [2,76; NE]	1/6 (16,7)	NE [2,76; NE]	1,00 [0,05; 18,91] 1,000
Andere	2/9 (22,2)	NE [2,83; NE]	1/4 (25,0)	NE [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,083
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,216)					
< 5 cm	10/31 (32,3)	14,1 [5,36; NE]	3/21 (14,3)	16,6 [11,30; NE]	1,78 [0,46; 6,86] 0,390
≥ 5 cm	2/23 (8,7)	16,8 [NE; NE]	3/28 (10,7)	NE [5,55; NE]	0,27 [0,03; 2,74] 0,241
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,178)					
≤ 3,5 mg/L	3/11 (27,3)	11,1 [2,83; NE]	1/16 (6,3)	NE [5,55; NE]	3,07 [0,25; 37,35] 0,368
> 3,5 mg/L	9/44 (20,5)	24,6 [14,06; NE]	5/32 (15,6)	16,6 [11,30; NE]	0,69 [0,19; 2,51] 0,555
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,087)					
Ja	4/20 (20,0)	14,1 [13,70; NE]	3/22 (13,6)	11,3 [2,79; NE]	0,16 [0,02; 1,59] 0,074
Nein	8/33 (24,2)	24,6 [11,07; NE]	3/27 (11,1)	NE [16,56; NE]	2,17 [0,57; 8,34] 0,236
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	2/10 (20,0)	NE [2,56; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,617
Nein	10/43 (23,3)	16,8 [13,70; NE]	6/40 (15,0)	16,6 [11,30; NE]	0,80 [0,26; 2,45] 0,688
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,185)					
Ja	6/27 (22,2)	16,8 [5,36; NE]	4/25 (16,0)	11,3 [5,55; NE]	0,62 [0,15; 2,56] 0,504
Nein	4/10 (40,0)	13,7 [2,76; NE]	1/11 (9,1)	NE [2,76; NE]	3,52 [0,36; 34,05] 0,238
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwin10p_sub_itb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 103: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,746)					
Männlich	7/40 (17,5)	24,6 [16,39; NE]	4/35 (11,4)	NE [16,36; NE]	0,79 [0,22; 2,87] 0,725
Weiblich	2/16 (12,5)	NE [5,36; NE]	3/16 (18,8)	NE [3,02; NE]	0,57 [0,09; 3,63] 0,549
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,796)					
0	3/22 (13,6)	24,6 [5,36; NE]	1/16 (6,3)	NE [2,69; NE]	1,41 [0,12; 16,74] 0,786
1-2	6/34 (17,6)	19,4 [11,99; NE]	6/35 (17,1)	NE [8,28; NE]	0,63 [0,20; 1,98] 0,423
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,712)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [5,36; NE]	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	0,29 [0,03; 3,42] 0,302
3	1/16 (6,3)	NE [2,83; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,683
≥ 4	6/30 (20,0)	24,6 [11,99; NE]	5/36 (13,9)	NE [8,28; NE]	0,94 [0,28; 3,15] 0,924
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,564
Nein	8/48 (16,7)	24,6 [16,39; NE]	7/44 (15,9)	NE [8,28; NE]	0,71 [0,25; 2,01] 0,523
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,477)					
Krankheitsprogress	6/40 (15,0)	24,6 [11,99; NE]	6/41 (14,6)	NE [8,28; NE]	0,76 [0,24; 2,40] 0,637
Toxizität	1/7 (14,3)	NE [2,83; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Andere	2/9 (22,2)	NE [5,36; NE]	1/4 (25,0)	NE [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,083
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,282)					
< 5 cm	8/31 (25,8)	24,6 [8,38; NE]	4/21 (19,0)	NE [3,02; NE]	0,92 [0,26; 3,29] 0,900
≥ 5 cm	1/23 (4,3)	19,4 [NE; NE]	3/28 (10,7)	NE [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,100
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
≤ 3,5 mg/L	1/11 (9,1)	NE [5,36; NE]	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,480
> 3,5 mg/L	8/44 (18,2)	24,6 [16,39; NE]	7/32 (21,9)	16,4 [3,02; NE]	0,40 [0,12; 1,29] 0,116
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,812)					
Ja	4/20 (20,0)	16,4 [8,38; NE]	2/22 (9,1)	NE [2,76; NE]	1,08 [0,18; 6,65] 0,932
Nein	5/33 (15,2)	24,6 [19,35; NE]	5/27 (18,5)	NE [8,28; NE]	0,79 [0,22; 2,79] 0,707
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
Ja	2/10 (20,0)	NE [5,32; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,617
Nein	7/43 (16,3)	24,6 [16,39; NE]	7/40 (17,5)	NE [8,28; NE]	0,49 [0,16; 1,51] 0,205
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,308)					
Ja	6/27 (22,2)	19,4 [11,99; NE]	5/25 (20,0)	NE [2,79; NE]	0,75 [0,22; 2,51] 0,641
Nein	3/10 (30,0)	24,6 [2,76; NE]	1/11 (9,1)	NE [16,36; NE]	2,13 [0,19; 23,51] 0,528

Subgruppe	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a				HR [95% KI] p-Wert ^c
	Pirtobrutinib				
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwnv10p_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 104: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,229)					
< 65 Jahre	8/22 (36,4)	16,6 [5,59; NE]	6/23 (26,1)	11,0 [3,02; NE]	0,78 [0,25; 2,43] 0,665
≥ 65 Jahre	10/34 (29,4)	19,4 [5,36; NE]	2/28 (7,1)	NE [5,55; NE]	3,72 [0,81; 17,08] 0,067
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,223)					
Männlich	11/40 (27,5)	19,4 [5,59; NE]	5/35 (14,3)	NE [4,80; NE]	1,25 [0,42; 3,70] 0,686
Weiblich	7/16 (43,8)	5,7 [2,56; 16,56]	3/16 (18,8)	16,6 [2,83; NE]	4,01 [0,82; 19,72] 0,066
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,359)					
Europa	12/38 (31,6)	16,6 [5,36; NE]	5/30 (16,7)	16,6 [11,04; NE]	2,58 [0,82; 8,15] 0,099
Andere	6/18 (33,3)	19,4 [5,49; NE]	3/21 (14,3)	NE [2,76; NE]	1,08 [0,23; 5,05] 0,924
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,640)					
0-II	8/22 (36,4)	16,6 [5,52; NE]	4/25 (16,0)	16,6 [2,76; NE]	1,29 [0,38; 4,37] 0,686
III-IV	9/30 (30,0)	21,9 [5,36; NE]	4/25 (16,0)	NE [4,80; NE]	2,19 [0,64; 7,46] 0,201
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,713)					
0	8/22 (36,4)	5,7 [2,83; NE]	2/16 (12,5)	NE [4,80; NE]	3,00 [0,59; 15,34] 0,178
1-2	10/34 (29,4)	19,4 [5,59; NE]	6/35 (17,1)	16,6 [11,04; NE]	1,35 [0,49; 3,74] 0,564
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,572)					
1-2	3/10 (30,0)	16,6 [2,56; NE]	1/9 (11,1)	NE [3,02; NE]	1,76 [0,16; 19,57] 0,642

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	3/16 (18,8)	NE [2,60; NE]	1/6 (16,7)	5,6 [NE; NE]	0,83 [0,08; 8,41] 0,878
≥ 4	12/30 (40,0)	10,9 [5,49; 21,91]	6/36 (16,7)	16,6 [11,04; NE]	1,85 [0,68; 5,09] 0,227
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
Ja	4/8 (50,0)	5,5 [2,76; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,182
Nein	14/48 (29,2)	16,6 [5,75; 21,91]	8/44 (18,2)	16,6 [5,55; NE]	1,35 [0,56; 3,26] 0,512
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	14/40 (35,0)	16,6 [5,75; 21,91]	8/41 (19,5)	16,6 [5,55; NE]	1,44 [0,59; 3,54] 0,429
Toxizität	3/7 (42,9)	5,4 [2,83; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,090
Andere	1/9 (11,1)	NE [5,36; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,564
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,232)					
< 5 cm	14/31 (45,2)	8,4 [5,36; NE]	3/21 (14,3)	NE [3,02; NE]	2,92 [0,81; 10,50] 0,089
≥ 5 cm	4/23 (17,4)	16,6 [16,56; NE]	5/28 (17,9)	16,6 [2,83; NE]	0,88 [0,19; 4,01] 0,872
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,588)					
≤ 3,5 mg/L	3/11 (27,3)	NE [2,76; NE]	1/16 (6,3)	NE [16,59; NE]	>100 [0,00; NE] 0,222
> 3,5 mg/L	15/44 (34,1)	16,6 [5,59; 21,91]	6/32 (18,8)	NE [3,02; NE]	1,56 [0,56; 4,34] 0,395
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,121)					
Ja	5/20 (25,0)	NE [5,52; NE]	4/22 (18,2)	16,6 [2,76; NE]	0,81 [0,20; 3,25] 0,763
Nein	13/33 (39,4)	16,6 [5,36; 21,91]	4/27 (14,8)	NE [5,55; NE]	2,89 [0,91; 9,20] 0,061
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,448)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	3/10 (30,0)	21,9 [5,36; NE]	2/8 (25,0)	2,8 [2,76; NE]	0,77 [0,12; 4,86] 0,730
Nein	15/43 (34,9)	16,6 [5,59; NE]	6/40 (15,0)	16,6 [11,04; NE]	1,76 [0,67; 4,67] 0,252
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,626)					
Ja	10/27 (37,0)	19,4 [2,83; NE]	6/25 (24,0)	16,6 [2,83; NE]	1,16 [0,41; 3,29] 0,772
Nein	4/10 (40,0)	10,9 [2,76; NE]	2/11 (18,2)	11,0 [5,55; NE]	1,44 [0,23; 8,78] 0,694
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,235)					
Ja	7/22 (31,8)	16,6 [8,38; NE]	1/13 (7,7)	NE [16,59; NE]	4,68 [0,52; 41,89] 0,137
Nein	7/29 (24,1)	19,4 [5,52; NE]	7/35 (20,0)	11,0 [3,02; NE]	0,87 [0,30; 2,52] 0,788
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpa10p_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 108: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,766)					
< 65 Jahre	6/22 (27,3)	24,6 [1,68; NE]	6/23 (26,1)	16,6 [1,87; NE]	0,86 [0,27; 2,71] 0,794
≥ 65 Jahre	9/34 (26,5)	14,5 [11,76; NE]	6/31 (19,4)	9,4 [2,76; NE]	0,34 [0,10; 1,15] 0,070
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,168)					
Männlich	14/40 (35,0)	14,5 [3,71; NE]	8/38 (21,1)	9,4 [2,76; NE]	0,81 [0,32; 2,07] 0,668
Weiblich	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	4/16 (25,0)	16,6 [1,84; NE]	0,22 [0,02; 2,05] 0,142
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,250)					
Europa	12/38 (31,6)	13,0 [2,83; NE]	8/32 (25,0)	16,6 [2,76; NE]	0,92 [0,36; 2,31] 0,836
Andere	3/18 (16,7)	24,6 [14,52; NE]	4/22 (18,2)	7,4 [2,76; NE]	0,16 [0,02; 1,49] 0,071
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,254)					
0-II	7/22 (31,8)	24,6 [3,71; NE]	5/25 (20,0)	16,6 [1,87; NE]	0,95 [0,30; 3,05] 0,935
III-IV	5/30 (16,7)	NE [11,96; NE]	7/28 (25,0)	9,4 [2,76; NE]	0,22 [0,04; 1,07] 0,036
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,712)					
0	6/22 (27,3)	24,6 [3,68; NE]	3/18 (16,7)	7,4 [1,77; NE]	0,80 [0,17; 3,72] 0,778
1-2	9/34 (26,5)	NE [11,76; NE]	9/36 (25,0)	16,6 [2,76; NE]	0,60 [0,23; 1,56] 0,293
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,592)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [0,95; NE]	3/11 (27,3)	NE [1,77; NE]	0,25 [0,03; 2,41] 0,194

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	4/16 (25,0)	NE [2,83; NE]	1/6 (16,7)	7,4 [NE; NE]	0,86 [0,09; 8,66] 0,897
≥ 4	9/30 (30,0)	24,6 [3,71; NE]	8/37 (21,6)	16,6 [4,80; NE]	0,90 [0,34; 2,43] 0,826
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
Ja	3/8 (37,5)	NE [0,95; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,299
Nein	12/48 (25,0)	24,6 [11,96; NE]	12/47 (25,5)	9,4 [2,76; NE]	0,58 [0,25; 1,34] 0,194
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,875)					
Krankheitsprogress	9/40 (22,5)	24,6 [11,76; NE]	10/43 (23,3)	16,6 [4,80; NE]	0,63 [0,25; 1,60] 0,318
Toxizität	2/7 (28,6)	NE [3,68; NE]	1/6 (16,7)	NE [1,77; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886
Andere	4/9 (44,4)	13,2 [0,95; NE]	1/5 (20,0)	NE [2,76; NE]	0,58 [0,04; 9,30] 0,695
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,591)					
< 5 cm	10/31 (32,3)	24,6 [3,68; NE]	4/21 (19,0)	NE [7,39; NE]	1,27 [0,38; 4,24] 0,707
≥ 5 cm	5/23 (21,7)	12,0 [11,76; NE]	8/31 (25,8)	9,4 [2,76; NE]	0,62 [0,19; 2,00] 0,433
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,789)					
Ja	6/20 (30,0)	13,0 [3,68; NE]	5/24 (20,8)	16,6 [1,87; NE]	0,74 [0,20; 2,68] 0,644
Nein	9/33 (27,3)	24,6 [3,71; NE]	7/28 (25,0)	9,4 [2,76; NE]	0,89 [0,31; 2,51] 0,819
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,941)					
Ja	1/10 (10,0)	NE [0,95; NE]	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	0,71 [0,04; 11,32] 0,806
Nein	14/43 (32,6)	14,5 [11,76; NE]	11/43 (25,6)	9,4 [2,76; NE]	0,68 [0,29; 1,57] 0,354
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,354)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	8/27 (29,6)	14,5 [3,71; NE]	6/26 (23,1)	16,6 [2,76; NE]	0,73 [0,24; 2,18] 0,568
Nein	4/10 (40,0)	24,6 [0,95; NE]	2/12 (16,7)	NE [1,87; NE]	2,20 [0,40; 12,06] 0,351
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,823)					
Ja	5/22 (22,7)	24,6 [11,76; NE]	4/14 (28,6)	16,6 [1,77; NE]	0,63 [0,16; 2,49] 0,504
Nein	7/29 (24,1)	NE [3,68; NE]	8/37 (21,6)	9,4 [2,76; NE]	0,63 [0,21; 1,85] 0,394
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwlsy10p_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 109: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,359)					
< 65 Jahre	8/22 (36,4)	22,1 [0,99; NE]	8/23 (34,8)	16,6 [1,87; NE]	0,68 [0,24; 1,93] 0,468
≥ 65 Jahre	12/34 (35,3)	12,0 [3,68; NE]	5/31 (16,1)	16,6 [2,76; NE]	0,95 [0,30; 3,02] 0,921
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,461)					
Männlich	16/40 (40,0)	14,5 [3,68; 22,08]	8/38 (21,1)	NE [2,76; NE]	0,93 [0,37; 2,32] 0,879
Weiblich	4/16 (25,0)	NE [1,87; NE]	5/16 (31,3)	16,6 [1,84; NE]	0,62 [0,16; 2,40] 0,488
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,989)					
Europa	14/38 (36,8)	12,0 [2,83; NE]	10/32 (31,3)	16,6 [2,76; NE]	0,86 [0,37; 1,99] 0,718
Andere	6/18 (33,3)	22,1 [14,52; NE]	3/22 (13,6)	NE [2,76; NE]	0,63 [0,10; 3,90] 0,613
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,430)					
0-II	8/22 (36,4)	16,6 [3,68; NE]	5/25 (20,0)	16,6 [1,87; NE]	1,14 [0,37; 3,54] 0,833
III-IV	9/30 (30,0)	20,1 [9,26; NE]	8/28 (28,6)	16,6 [2,76; NE]	0,45 [0,14; 1,46] 0,170
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,914)					
0	8/22 (36,4)	22,1 [2,76; NE]	3/18 (16,7)	NE [1,71; NE]	1,16 [0,28; 4,81] 0,841
1-2	12/34 (35,3)	16,6 [11,76; NE]	10/36 (27,8)	16,6 [2,76; NE]	0,82 [0,34; 1,94] 0,654
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,644)					
1-2	3/10 (30,0)	16,6 [0,95; NE]	3/11 (27,3)	NE [1,77; NE]	0,25 [0,03; 2,41] 0,194

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	5/16 (31,3)	20,1 [2,83; NE]	1/6 (16,7)	NE [0,99; NE]	0,61 [0,06; 6,10] 0,674
≥ 4	12/30 (40,0)	12,0 [2,76; NE]	9/37 (24,3)	16,6 [2,79; NE]	1,11 [0,44; 2,76] 0,832
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
Ja	5/8 (62,5)	3,7 [0,95; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,156
Nein	15/48 (31,3)	20,1 [11,76; NE]	13/47 (27,7)	16,6 [2,76; NE]	0,67 [0,31; 1,47] 0,320
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,628)					
Krankheitsprogress	14/40 (35,0)	20,1 [11,76; NE]	10/43 (23,3)	16,6 [2,79; NE]	0,95 [0,40; 2,23] 0,899
Toxizität	2/7 (28,6)	NE [3,68; NE]	1/6 (16,7)	NE [1,77; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886
Andere	4/9 (44,4)	13,2 [0,95; NE]	2/5 (40,0)	2,8 [0,99; NE]	0,24 [0,02; 2,67] 0,207
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,931)					
< 5 cm	13/31 (41,9)	22,1 [2,76; NE]	5/21 (23,8)	16,6 [2,79; NE]	1,40 [0,48; 4,11] 0,539
≥ 5 cm	7/23 (30,4)	12,0 [11,76; NE]	7/31 (22,6)	16,6 [2,76; NE]	0,91 [0,29; 2,90] 0,892
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,204)					
≤ 3,5 mg/L	6/11 (54,5)	2,8 [0,92; NE]	5/16 (31,3)	16,6 [1,71; NE]	1,97 [0,49; 7,91] 0,336
> 3,5 mg/L	13/44 (29,5)	20,1 [11,96; NE]	7/35 (20,0)	16,6 [2,76; NE]	0,49 [0,15; 1,65] 0,238
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,085)					
Ja	6/20 (30,0)	14,5 [3,68; NE]	8/24 (33,3)	4,8 [1,77; NE]	0,47 [0,15; 1,50] 0,191
Nein	14/33 (42,4)	20,1 [2,76; NE]	5/28 (17,9)	NE [2,76; NE]	1,91 [0,65; 5,64] 0,237
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	3/10 (30,0)	20,1 [0,95; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,183
Nein	17/43 (39,5)	14,5 [3,68; NE]	12/43 (27,9)	16,6 [2,76; NE]	0,79 [0,36; 1,76] 0,563
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,412)					
Ja	9/27 (33,3)	14,5 [3,68; NE]	6/26 (23,1)	16,6 [2,79; NE]	0,82 [0,27; 2,49] 0,714
Nein	5/10 (50,0)	20,1 [0,95; NE]	2/12 (16,7)	NE [1,71; NE]	2,42 [0,46; 12,72] 0,284
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,534)					
Ja	8/22 (36,4)	16,6 [11,76; NE]	5/14 (35,7)	16,6 [1,77; NE]	0,74 [0,22; 2,47] 0,615
Nein	9/29 (31,0)	20,1 [2,83; NE]	7/37 (18,9)	16,6 [2,76; NE]	0,97 [0,34; 2,79] 0,970
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwilfa10p_sub_ittb_a.rtf

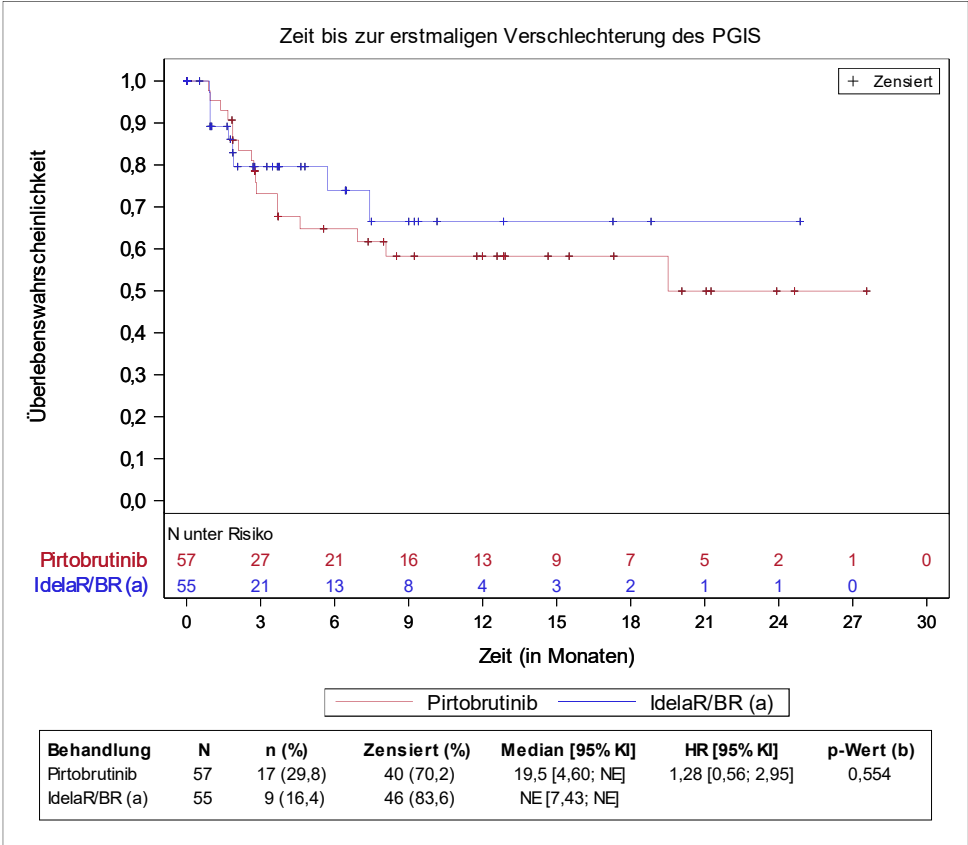
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1

07DEC2024 / 05:25

Anhang 4-G1.5: Ergänzende Darstellung zu Gesundheitszustand

Anhang 4-G1.5.1: Hauptanalyse

Abbildung 41.1: Kaplan-Meier Plot für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Eine Verschlechterung ist für den PGIS definiert als ein Ansteigen des Baseline-Wertes auf einer 5-stufigen Skala von 0 ('keine Symptome') bis 4 ('sehr schwere Symptome').

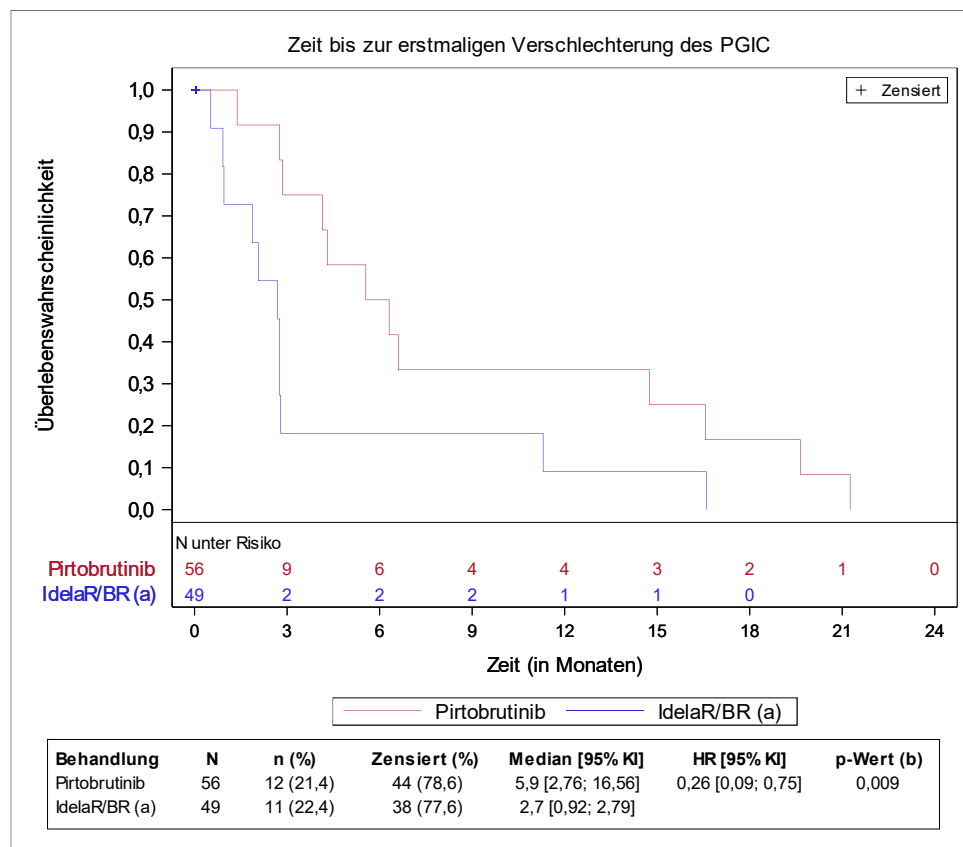
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpgis_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

03DEC2024 / 08:05

Abbildung 41.2: Kaplan-Meier Plot für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

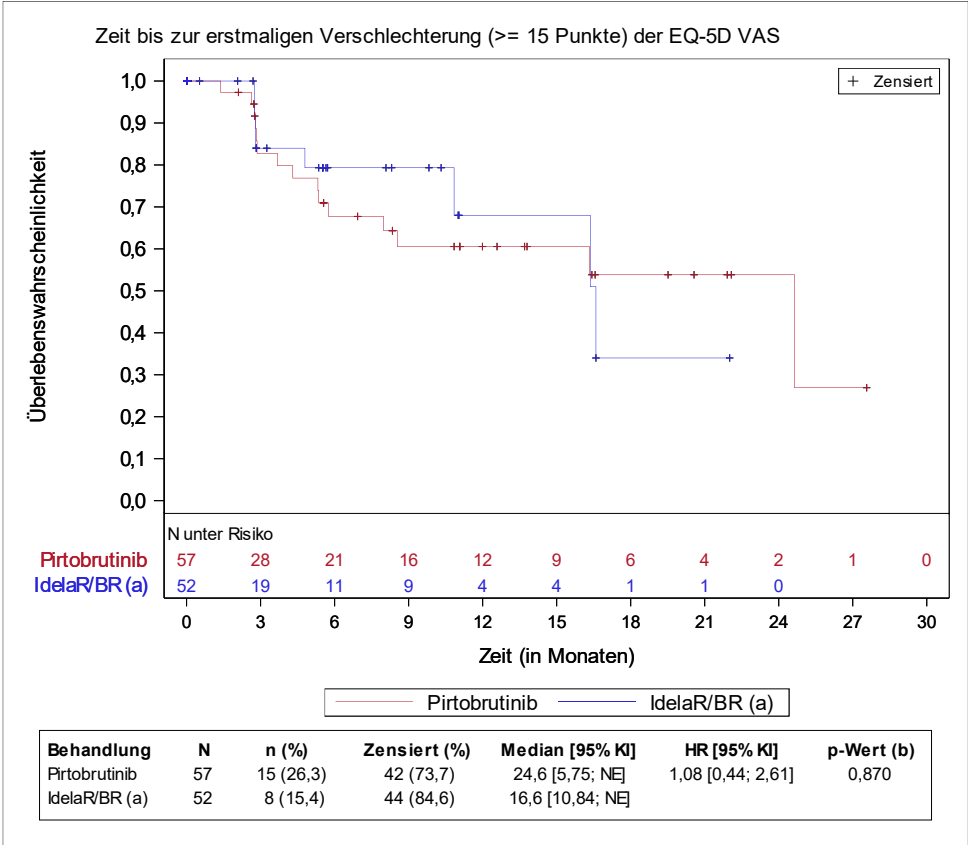
Eine Verschlechterung ist für den PGIC definiert als ein Auftreten der Werte 4 ('ein bisschen schlechter') oder 5 ('viel schlechter').

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpgic_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 41.3: Kaplan-Meier Plot für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwvas15p_itlb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

Anhang 4-G1.5.2: Supportive Analysen

Tabelle 59: Zusammenfassende Statistik für Gesundheitszustand - PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
PGIS			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (16)	44 (12)	87 (28)
Mittelwert (SD)	1,0 (0,99)	1,7 (1,15)	1,3 (1,13)
Median (min; max)	1,0 (0,0; 4,0)	2,0 (0,0; 4,0)	1,0 (0,0; 4,0)
Q1-Q3	0,0-2,0	1,0-3,0	0,0-2,0
Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (12)	36 (13)	80 (25)
Mittelwert (SD)	0,6 (0,81)	0,9 (0,84)	0,8 (0,83)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,5	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (19)	30 (19)	67 (38)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,90)	-0,6 (1,01)	-0,5 (0,94)
Median (min; max)	0,0 (-3,0; 1,0)	-0,5 (-3,0; 1,0)	0,0 (-3,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	40 (15)	34 (13)	74 (28)
Mittelwert (SD)	0,6 (0,74)	0,8 (0,74)	0,7 (0,74)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (24)	29 (18)	60 (42)
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,02)	-0,5 (1,02)	-0,4 (1,01)
Median (min; max)	0,0 (-4,0; 1,0)	0,0 (-3,0; 1,0)	0,0 (-4,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (9)	24 (14)	66 (23)
Mittelwert (SD)	0,7 (0,93)	0,8 (0,88)	0,7 (0,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (22)	21 (17)	50 (39)
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,87)	-0,5 (1,03)	-0,3 (0,94)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 1,0)	0,0 (-3,0; 1,0)	0,0 (-3,0; 1,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	34 (12)	26 (5)	60 (17)
Mittelwert (SD)	0,3 (0,67)	0,4 (0,64)	0,3 (0,66)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-1,0	0,0-0,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (22)	22 (9)	46 (31)
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,82)	-0,9 (1,21)	-0,7 (1,02)
Median (min; max)	-0,5 (-2,0; 1,0)	-1,0 (-3,0; 1,0)	-1,0 (-3,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	22 (8)	54 (20)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,62)	0,5 (0,80)	0,5 (0,69)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (21)	18 (12)	41 (33)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,95)	-0,6 (1,09)	-0,6 (1,00)
Median (min; max)	-1,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (-3,0; 1,0)	0,0 (-3,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,81)	0,5 (0,62)	0,5 (0,75)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (14)	15 (10)	42 (24)
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,79)	-0,7 (1,22)	-0,4 (0,99)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (-3,0; 1,0)	0,0 (-3,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (10)	13 (10)	44 (20)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,89)	0,2 (0,44)	0,5 (0,79)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	22 (19)	11 (12)	33 (31)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	-0,1 (0,89)	-1,0 (1,18)	-0,4 (1,06)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 3,0)	-1,0 (-3,0; 0,0)	0,0 (-3,0; 3,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (14)	10 (11)	35 (25)
Mittelwert (SD)	0,3 (0,56)	0,6 (0,97)	0,4 (0,69)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (18)	8 (13)	29 (31)
Mittelwert (SD)	-0,3 (0,72)	-0,6 (1,06)	-0,4 (0,82)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 2,0)	-0,5 (-2,0; 1,0)	0,0 (-2,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,5-0,0	-1,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (10)	13 (5)	41 (15)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,74)	0,5 (0,78)	0,5 (0,74)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (17)	10 (8)	31 (25)
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,83)	-0,5 (0,97)	-0,3 (0,87)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (-2,0; 1,0)	0,0 (-2,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (14)	6 (7)	29 (21)
Mittelwert (SD)	0,6 (0,66)	0,3 (0,52)	0,5 (0,63)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	17 (20)	5 (8)	22 (28)
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,64)	-0,8 (0,84)	-0,3 (0,72)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 1,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)	0,0 (-2,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (15)	4 (6)	25 (21)
Mittelwert (SD)	0,6 (0,80)	0,3 (0,50)	0,6 (0,77)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,5	0,0-1,0

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	16 (20)	4 (6)	20 (26)
Mittelwert (SD)	-0,3 (0,58)	-1,3 (0,96)	-0,5 (0,76)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 1,0)	-1,5 (-2,0; 0,0)	0,0 (-2,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--0,5	-1,0-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,83)	0,2 (0,41)	0,5 (0,78)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	17 (17)	4 (5)	21 (22)
Mittelwert (SD)	0,1 (0,83)	-1,0 (0,82)	-0,1 (0,91)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 2,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)	0,0 (-2,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-1,5--0,5	-1,0-0,0
Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (13)	3 (6)	24 (19)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,80)	0,7 (0,58)	0,4 (0,78)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	17 (17)	3 (6)	20 (23)
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,95)	-0,7 (0,58)	-0,3 (0,91)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 2,0)	-1,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-2,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (10)	4 (5)	24 (15)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,75)	0,3 (0,50)	0,4 (0,71)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,5	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	14 (16)	3 (6)	17 (22)
Mittelwert (SD)	-0,1 (0,66)	-0,3 (0,58)	-0,2 (0,64)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 1,0)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-1,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (10)	4 (1)	22 (11)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,79)	0,3 (0,50)	0,5 (0,74)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,5	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (16)	4 (1)	16 (17)
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,39)	-0,8 (0,96)	-0,3 (0,60)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 0,0)	-0,5 (-2,0; 0,0)	0,0 (-2,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-1,5-0,0	-0,5-0,0
Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (8)	1 (3)	20 (11)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,84)	0,0 (-)	0,5 (0,83)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	14 (13)	1 (3)	15 (16)
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,07)	-2,0 (-)	-0,4 (1,12)
Median (min; max)	-0,5 (-2,0; 2,0)	-2,0 (-2,0; -2,0)	-1,0 (-2,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--2,0	-1,0-0,0
Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	1 (3)	16 (12)
Mittelwert (SD)	0,3 (0,59)	0,0 (-)	0,3 (0,58)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (14)	1 (3)	11 (17)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,71)	-2,0 (-)	-0,6 (0,81)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 0,0)	-2,0 (-2,0; -2,0)	0,0 (-2,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--2,0	-1,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (6)	4 (0)	22 (6)
Mittelwert (SD)	0,9 (1,23)	1,0 (0,82)	0,9 (1,15)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 4,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,5 (0,0; 4,0)
Q1-Q3	0,0-2,0	0,5-1,5	0,0-2,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (11)	4 (0)	17 (11)
Mittelwert (SD)	-0,1 (0,86)	-0,3 (0,96)	-0,1 (0,86)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 2,0)	-0,5 (-1,0; 1,0)	0,0 (-1,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,5	-1,0-0,0
Woche 77			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (7)	3 (1)	16 (8)
Mittelwert (SD)	0,3 (0,63)	0,3 (0,58)	0,3 (0,60)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-1,0	0,0-0,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (8)	3 (1)	15 (9)
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,79)	-1,0 (1,00)	-0,7 (0,82)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)	0,0 (-2,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (9)	2 (1)	9 (10)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,5 (0,71)	0,1 (0,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,5 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-1,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (10)	2 (1)	8 (11)
Mittelwert (SD)	-0,3 (0,52)	-1,5 (0,71)	-0,6 (0,74)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 0,0)	-1,5 (-2,0; -1,0)	-0,5 (-2,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--1,0	-1,0-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	0,6 (0,81)	0,0 (0,00)	0,5 (0,78)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)
Mittelwert (SD)	0,0 (1,15)	-1,5 (0,71)	-0,3 (1,22)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 2,0)	-1,5 (-2,0; -1,0)	0,0 (-2,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-1,0	-2,0--1,0	-1,0-0,5
Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (6)	1 (1)	7 (7)
Mittelwert (SD)	0,3 (0,52)	0,0 (-)	0,3 (0,49)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (6)	1 (1)	7 (7)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,55)	-2,0 (-)	-0,7 (0,76)
Median (min; max)	-0,5 (-1,0; 0,0)	-2,0 (-2,0; -2,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--2,0	-1,0-0,0
Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (1)	8 (4)
Mittelwert (SD)	0,3 (0,49)	0,0 (-)	0,3 (0,46)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-0,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (4)	1 (1)	7 (5)
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,41)	-2,0 (-)	-0,4 (0,79)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 0,0)	-2,0 (-2,0; -2,0)	0,0 (-2,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-2,0--2,0	-1,0-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (5)	2 (0)	6 (5)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,58)	0,0 (0,00)	0,3 (0,52)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (5)	2 (0)	6 (5)
Mittelwert (SD)	0,3 (0,50)	-1,5 (0,71)	-0,3 (1,03)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 1,0)	-1,5 (-2,0; -1,0)	0,0 (-2,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-0,5	-2,0--1,0	-1,0-0,0
Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (1)	2 (0)	7 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (1)	2 (0)	7 (1)
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,45)	-1,5 (0,71)	-0,6 (0,79)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 0,0)	-1,5 (-2,0; -1,0)	0,0 (-2,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-2,0--1,0	-1,0-0,0
Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (3)	1 (1)	4 (4)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (-)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (3)	1 (1)	4 (4)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	-0,3 (0,58)	-2,0 (-)	-0,8 (0,96)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 0,0)	-2,0 (-2,0; -2,0)	-0,5 (-2,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--2,0	-1,5-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,71)	1,0 (-)	0,7 (0,58)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	1,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (1,41)	-1,0 (-)	-0,3 (1,15)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 1,0)	-1,0 (-1,0; -1,0)	-1,0 (-1,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-1,0	-1,0--1,0	-1,0-1,0
Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (0)	0 (1)	2 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	-	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (0)	0 (1)	2 (1)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,71)	-	-0,5 (0,71)
Median (min; max)	-0,5 (-1,0; 0,0)	-	-0,5 (-1,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-	-1,0-0,0
Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	0 (1)	1 (2)
Mittelwert (SD)	1,0 (-)	-	1,0 (-)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 1,0)	-	1,0 (1,0; 1,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	-	1,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	0 (1)	1 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0

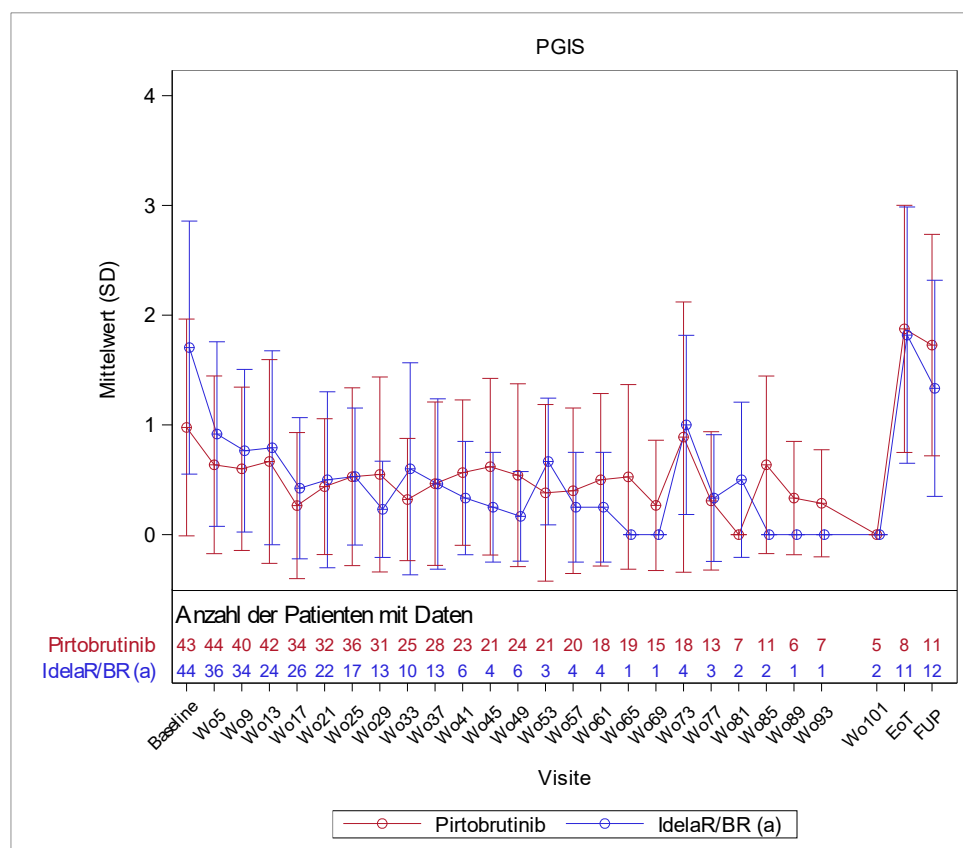
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-1,0 (-)	-	-1,0 (-)
Median (min; max)	-1,0 (-1,0; -1,0)	-	-1,0 (-1,0; -1,0)
Q1-Q3	-1,0--1,0	-	-1,0--1,0
Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (31)	11 (43)	19 (74)
Mittelwert (SD)	1,9 (1,13)	1,8 (1,17)	1,8 (1,12)
Median (min; max)	2,0 (0,0; 3,0)	2,0 (0,0; 4,0)	2,0 (0,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-3,0	1,0-2,0	1,0-3,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	8 (46)	15 (78)
Mittelwert (SD)	0,7 (1,25)	0,9 (1,13)	0,8 (1,15)
Median (min; max)	1,0 (-1,0; 3,0)	0,5 (0,0; 3,0)	1,0 (-1,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,5	0,0-1,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (3)	12 (15)	23 (18)
Mittelwert (SD)	1,7 (1,01)	1,3 (0,98)	1,5 (0,99)
Median (min; max)	2,0 (0,0; 3,0)	1,5 (0,0; 3,0)	2,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	0,5-2,0	1,0-2,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (4)	9 (18)	19 (22)
Mittelwert (SD)	0,3 (0,67)	-0,7 (1,41)	-0,2 (1,17)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 1,0)	-1,0 (-3,0; 2,0)	0,0 (-3,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	-1,0-0,0	-1,0-1,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: //illyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: //illyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_pgissm_ittb.rtf

*Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adecogp1
03DEC2024 / 07:56*

Abbildung 59.1: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustand - PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_pgislp_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adecogp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 60: Zusammenfassende Statistik für Gesundheitszustand - PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
PGIC			
Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	40 (16)	35 (14)	75 (30)
Mittelwert (SD)	1,7 (0,83)	1,8 (0,89)	1,7 (0,86)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	39 (16)	34 (13)	73 (29)
Mittelwert (SD)	1,7 (0,84)	1,7 (0,86)	1,7 (0,84)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,5 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (9)	24 (14)	66 (23)
Mittelwert (SD)	1,6 (0,83)	1,8 (1,22)	1,7 (0,98)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 5,0)	1,0 (1,0; 5,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	34 (12)	26 (5)	60 (17)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,71)	1,4 (0,57)	1,4 (0,65)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	22 (8)	54 (20)
Mittelwert (SD)	1,4 (0,61)	1,3 (0,57)	1,4 (0,59)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	35 (6)	17 (8)	52 (14)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,82)	1,3 (0,69)	1,4 (0,78)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 5,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 5,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (10)	13 (10)	44 (20)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,93)	1,3 (0,63)	1,4 (0,84)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 5,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 5,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (14)	10 (11)	35 (25)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,63)	1,1 (0,32)	1,3 (0,56)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	1,0-1,0	1,0-1,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (10)	12 (6)	40 (16)
Mittelwert (SD)	1,6 (0,79)	1,4 (0,67)	1,6 (0,75)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (14)	6 (7)	29 (21)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,47)	1,3 (0,82)	1,3 (0,54)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (15)	4 (6)	25 (21)
Mittelwert (SD)	1,4 (0,67)	1,5 (1,00)	1,4 (0,71)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (11)	6 (3)	29 (14)
Mittelwert (SD)	1,4 (0,73)	1,0 (0,00)	1,3 (0,67)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-1,0
Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (13)	3 (6)	24 (19)
Mittelwert (SD)	1,6 (0,75)	1,7 (0,58)	1,6 (0,72)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (10)	4 (5)	24 (15)
Mittelwert (SD)	1,4 (0,68)	1,5 (1,00)	1,4 (0,72)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (10)	4 (1)	22 (11)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	1,4 (0,78)	1,0 (0,00)	1,4 (0,73)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-1,0
Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (8)	1 (3)	20 (11)
Mittelwert (SD)	1,6 (0,90)	1,0 (-)	1,6 (0,89)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	1 (3)	16 (12)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,74)	1,0 (-)	1,4 (0,73)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (6)	4 (0)	22 (6)
Mittelwert (SD)	1,9 (1,11)	1,8 (0,96)	1,9 (1,06)
Median (min; max)	1,5 (1,0; 4,0)	1,5 (1,0; 3,0)	1,5 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-3,0	1,0-2,5	1,0-3,0
Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (7)	3 (1)	16 (8)
Mittelwert (SD)	1,7 (0,75)	1,0 (0,00)	1,6 (0,73)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (9)	2 (1)	9 (10)
Mittelwert (SD)	1,7 (0,95)	1,0 (0,00)	1,6 (0,88)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-3,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	1,6 (0,67)	1,0 (0,00)	1,5 (0,66)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (6)	1 (1)	7 (7)
Mittelwert (SD)	1,8 (0,98)	1,0 (-)	1,7 (0,95)
Median (min; max)	1,5 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-3,0	1,0-1,0	1,0-3,0

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (1)	8 (4)
Mittelwert (SD)	1,6 (0,79)	1,0 (-)	1,5 (0,76)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (5)	2 (0)	6 (5)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,50)	1,0 (0,00)	1,2 (0,41)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)
Q1-Q3	1,0-1,5	1,0-1,0	1,0-1,0
Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (1)	2 (0)	7 (1)
Mittelwert (SD)	2,0 (1,00)	1,0 (0,00)	1,7 (0,95)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-3,0	1,0-1,0	1,0-3,0
Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (3)	1 (1)	4 (4)
Mittelwert (SD)	2,0 (1,00)	1,0 (-)	1,8 (0,96)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,5 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-3,0	1,0-1,0	1,0-2,5
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	2,0 (0,00)	1,0 (-)	1,7 (0,58)
Median (min; max)	2,0 (2,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	2,0 (1,0; 2,0)
Q1-Q3	2,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (0)	0 (1)	2 (1)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,71)	-	1,5 (0,71)
Median (min; max)	1,5 (1,0; 2,0)	-	1,5 (1,0; 2,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	-	1,0-2,0
Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	0 (1)	1 (2)
Mittelwert (SD)	2,0 (-)	-	2,0 (-)
Median (min; max)	2,0 (2,0; 2,0)	-	2,0 (2,0; 2,0)
Q1-Q3	2,0-2,0	-	2,0-2,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	2,0 (-)	-	2,0 (-)

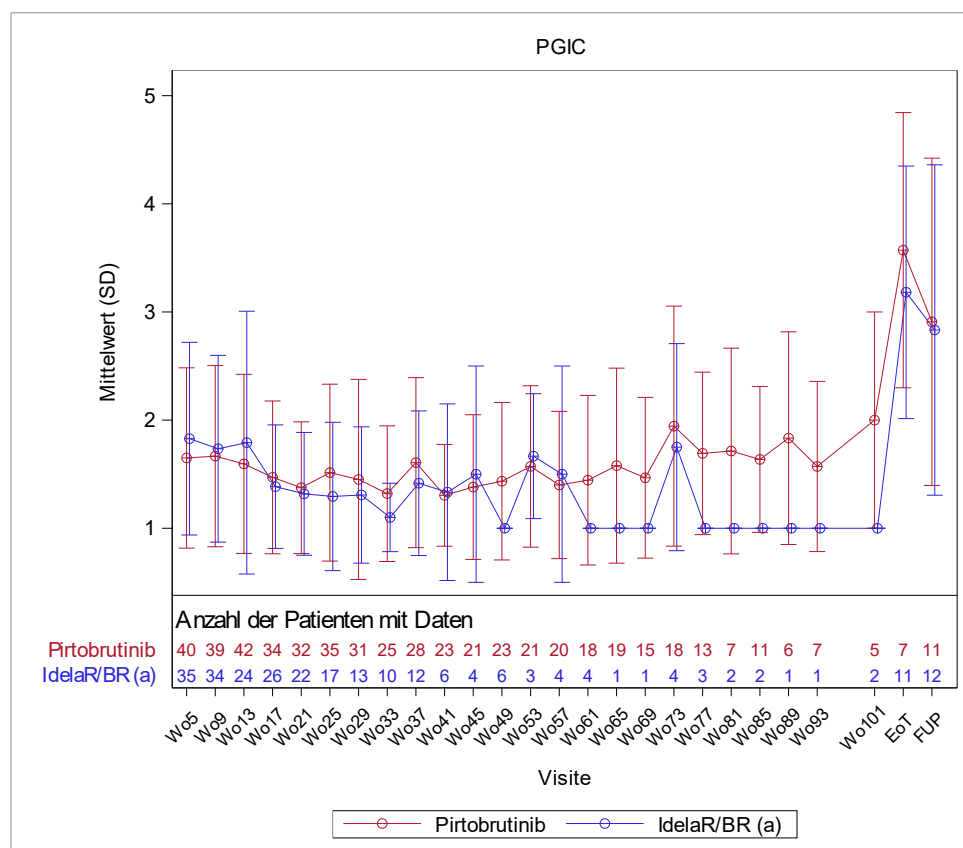
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	2,0 (2,0; 2,0)	-	2,0 (2,0; 2,0)
Q1-Q3	2,0-2,0	-	2,0-2,0
Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	11 (43)	18 (75)
Mittelwert (SD)	3,6 (1,27)	3,2 (1,17)	3,3 (1,19)
Median (min; max)	4,0 (2,0; 5,0)	3,0 (1,0; 5,0)	3,5 (1,0; 5,0)
Q1-Q3	2,0-5,0	2,0-4,0	2,0-4,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (3)	12 (15)	23 (18)
Mittelwert (SD)	2,9 (1,51)	2,8 (1,53)	2,9 (1,49)
Median (min; max)	3,0 (1,0; 5,0)	3,0 (1,0; 5,0)	3,0 (1,0; 5,0)
Q1-Q3	2,0-5,0	1,5-4,0	2,0-5,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PGIC: Patient Global Impression of Change; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_pgicsm_ittb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adecogp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 60.1: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustand - PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_pgiclp_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adecogp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 61: Zusammenfassende Statistik für Gesundheitszustand - EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
EQ-5D VAS			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (17)	43 (13)	85 (30)
Mittelwert (SD)	69,3 (18,03)	58,7 (21,45)	63,9 (20,43)
Median (min; max)	72,5 (26,0; 99,0)	55,0 (16,0; 100,0)	65,0 (16,0; 100,0)
Q1-Q3	59,0-81,0	45,0-75,0	49,0-80,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	39 (12)	23 (15)	62 (27)
Mittelwert (SD)	72,8 (19,99)	74,4 (20,15)	73,4 (19,90)
Median (min; max)	80,0 (20,0; 99,0)	81,0 (34,0; 100,0)	80,0 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	61,0-89,0	57,0-90,0	61,0-89,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (23)	21 (17)	49 (40)
Mittelwert (SD)	3,6 (18,56)	9,4 (28,07)	6,1 (23,03)
Median (min; max)	6,0 (-55,0; 40,0)	2,0 (-66,0; 64,0)	5,0 (-66,0; 64,0)
Q1-Q3	-2,5-12,5	-4,0-28,0	-4,0-15,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	34 (7)	17 (8)	51 (15)
Mittelwert (SD)	75,7 (19,39)	79,6 (11,05)	77,0 (17,06)
Median (min; max)	78,0 (28,0; 100,0)	80,0 (60,0; 100,0)	79,0 (28,0; 100,0)
Q1-Q3	70,0-90,0	75,0-87,0	70,0-90,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (15)	15 (10)	41 (25)
Mittelwert (SD)	1,1 (19,07)	16,1 (20,79)	6,6 (20,78)
Median (min; max)	2,0 (-51,0; 37,0)	10,0 (-8,0; 64,0)	6,0 (-51,0; 64,0)
Q1-Q3	-4,0-10,0	1,0-36,0	-1,0-13,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (11)	13 (5)	40 (16)
Mittelwert (SD)	77,6 (18,48)	74,7 (16,39)	76,7 (17,67)
Median (min; max)	81,0 (30,0; 100,0)	75,0 (30,0; 100,0)	80,5 (30,0; 100,0)
Q1-Q3	70,0-91,0	71,0-82,0	70,5-90,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (17)	10 (8)	31 (25)
Mittelwert (SD)	5,8 (14,06)	12,6 (14,74)	8,0 (14,40)
Median (min; max)	6,0 (-21,0; 38,0)	15,0 (-9,0; 37,0)	7,0 (-21,0; 38,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	0,0-15,0	1,0-16,0	0,0-15,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	22 (12)	6 (3)	28 (15)
Mittelwert (SD)	74,0 (21,89)	61,5 (32,81)	71,3 (24,48)
Median (min; max)	80,0 (17,0; 100,0)	75,5 (0,0; 85,0)	80,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	71,0-86,0	50,0-83,0	65,0-85,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	16 (18)	4 (5)	20 (23)
Mittelwert (SD)	1,1 (15,44)	-20,3 (40,64)	-3,2 (22,92)
Median (min; max)	4,0 (-31,0; 38,0)	-6,0 (-80,0; 11,0)	2,0 (-80,0; 38,0)
Q1-Q3	-3,5-6,5	-43,5-3,0	-6,0-6,5
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	17 (11)	4 (1)	21 (12)
Mittelwert (SD)	77,8 (17,39)	79,8 (12,84)	78,2 (16,35)
Median (min; max)	80,0 (27,0; 95,0)	84,0 (61,0; 90,0)	81,0 (27,0; 95,0)
Q1-Q3	73,0-91,0	72,0-87,5	73,0-90,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (17)	4 (1)	15 (18)
Mittelwert (SD)	2,5 (12,32)	3,5 (8,96)	2,8 (11,22)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 21,0)	6,5 (-9,0; 10,0)	3,0 (-25,0; 21,0)
Q1-Q3	-2,0-12,0	-3,0-10,0	-2,0-10,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	17 (7)	4 (0)	21 (7)
Mittelwert (SD)	70,5 (20,95)	63,3 (15,52)	69,1 (19,89)
Median (min; max)	80,0 (29,0; 95,0)	60,5 (50,0; 82,0)	75,0 (29,0; 95,0)
Q1-Q3	50,0-90,0	50,5-76,0	50,0-86,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (12)	4 (0)	16 (12)
Mittelwert (SD)	-4,9 (17,30)	-6,8 (9,36)	-5,4 (15,41)
Median (min; max)	-1,5 (-45,0; 22,0)	-4,5 (-20,0; 2,0)	-2,5 (-45,0; 22,0)
Q1-Q3	-4,5-2,0	-12,5--1,0	-5,5-1,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	74,8 (14,99)	75,0 (5,66)	74,8 (13,78)
Median (min; max)	72,0 (50,0; 97,0)	75,0 (71,0; 79,0)	72,0 (50,0; 97,0)
Q1-Q3	61,0-86,0	71,0-79,0	65,0-85,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	-0,6 (20,98)	7,5 (12,02)	0,8 (19,57)
Median (min; max)	3,5 (-34,0; 33,0)	7,5 (-1,0; 16,0)	3,5 (-34,0; 33,0)
Q1-Q3	-10,0-8,0	-1,0-16,0	-8,5-12,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (5)	2 (0)	6 (5)
Mittelwert (SD)	85,0 (9,56)	74,0 (5,66)	81,3 (9,67)
Median (min; max)	86,5 (72,0; 95,0)	74,0 (70,0; 78,0)	82,0 (70,0; 95,0)
Q1-Q3	79,0-91,0	70,0-78,0	72,0-87,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (5)	2 (0)	6 (5)
Mittelwert (SD)	0,5 (5,32)	6,5 (12,02)	2,5 (7,45)
Median (min; max)	0,5 (-5,0; 6,0)	6,5 (-2,0; 15,0)	1,0 (-5,0; 15,0)
Q1-Q3	-4,0-5,0	-2,0-15,0	-3,0-6,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	82,5 (3,54)	71,0 (-)	78,7 (7,09)
Median (min; max)	82,5 (80,0; 85,0)	71,0 (71,0; 71,0)	80,0 (71,0; 85,0)
Q1-Q3	80,0-85,0	71,0-71,0	71,0-85,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	3,5 (2,12)	-9,0 (-)	-0,7 (7,37)
Median (min; max)	3,5 (2,0; 5,0)	-9,0 (-9,0; -9,0)	2,0 (-9,0; 5,0)
Q1-Q3	2,0-5,0	-9,0--9,0	-9,0-5,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	70,0 (-)	-	70,0 (-)
Median (min; max)	70,0 (70,0; 70,0)	-	70,0 (70,0; 70,0)
Q1-Q3	70,0-70,0	-	70,0-70,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-5,0 (-)	-	-5,0 (-)
Median (min; max)	-5,0 (-5,0; -5,0)	-	-5,0 (-5,0; -5,0)
Q1-Q3	-5,0--5,0	-	-5,0--5,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	12 (42)	19 (74)
Mittelwert (SD)	58,9 (22,29)	58,3 (25,62)	58,5 (23,81)
Median (min; max)	44,0 (37,0; 88,0)	60,5 (19,0; 100,0)	50,0 (19,0; 100,0)
Q1-Q3	42,0-82,0	35,5-79,5	40,0-80,0

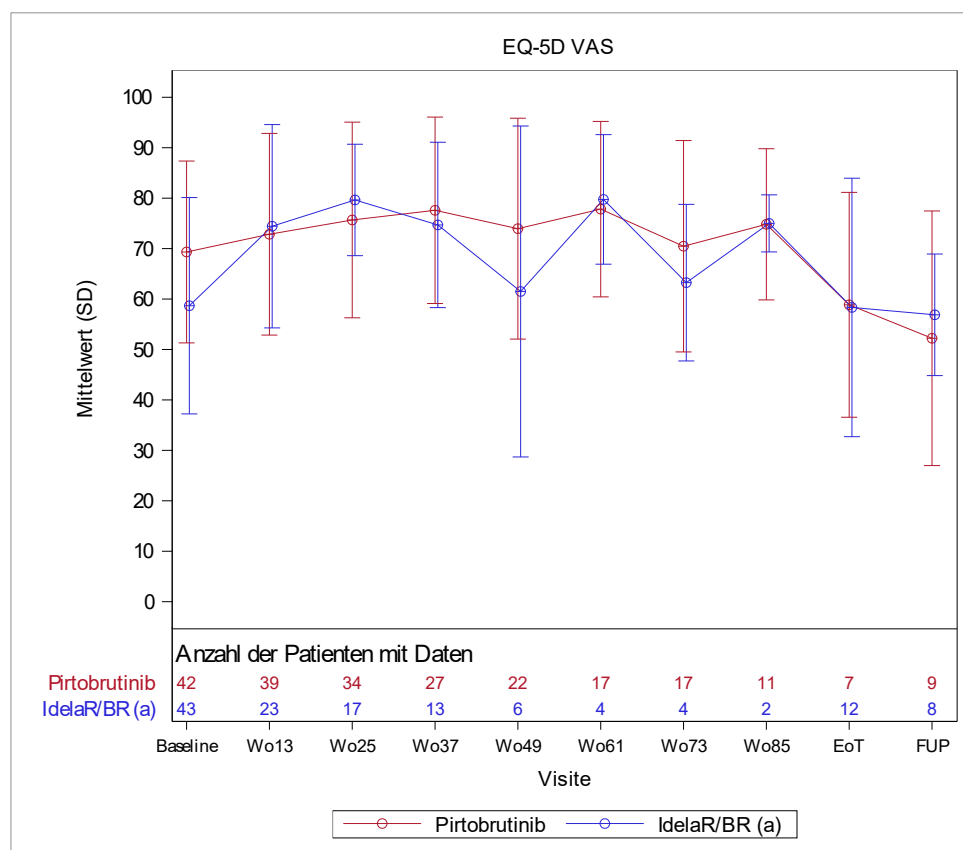
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	9 (45)	15 (78)
Mittelwert (SD)	-2,3 (27,93)	1,3 (26,99)	-0,1 (26,43)
Median (min; max)	-6,5 (-28,0; 47,0)	0,0 (-30,0; 45,0)	0,0 (-30,0; 47,0)
Q1-Q3	-26,0-6,0	-19,0-14,0	-20,0-14,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (5)	8 (19)	17 (24)
Mittelwert (SD)	52,2 (25,24)	56,9 (12,05)	54,4 (19,69)
Median (min; max)	43,0 (20,0; 100,0)	51,0 (41,0; 75,0)	50,0 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	36,0-69,0	50,0-68,5	41,0-69,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (6)	6 (21)	14 (27)
Mittelwert (SD)	-8,8 (24,34)	3,3 (14,49)	-3,6 (20,93)
Median (min; max)	-3,5 (-54,0; 22,0)	7,0 (-18,0; 19,0)	4,0 (-54,0; 22,0)
Q1-Q3	-23,5-8,0	-10,0-15,0	-18,0-11,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_vassm_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adeq5dp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 61.1: Zeitlicher Verlauf der Gesundheitszustand - EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FUP: Safety Follow-up Visite; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_vaslp_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adeq5dp1
03DEC2024 / 07:58

Anhang 4-G1.5.3: Ergänzende Subgruppenanalysen

Anhang 4-G1.5.4: Kaplan-Meier Plots Subgruppen

Tabelle 72: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

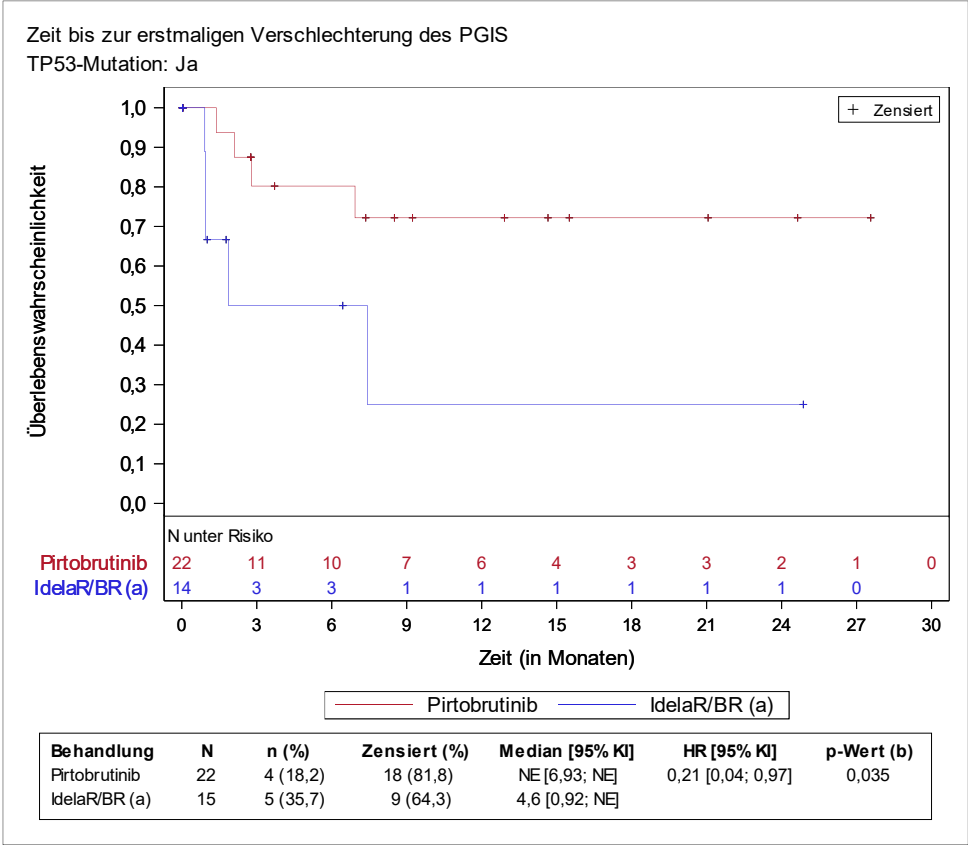
		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a			
	Pirtobrutinib				
		Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]		Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Subgruppe	n/N (%)		n/N (%)		
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,004)					
Ja	4/22 (18,2)	NE [6,93; NE]	5/14 (35,7)	4,6 [0,92; NE]	0,21 [0,04; 0,97] 0,035
Nein	9/29 (31,0)	19,5 [2,73; NE]	3/38 (7,9)	NE [NE; NE]	3,16 [0,83; 12,01] 0,074
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpgis_sub_ittb_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

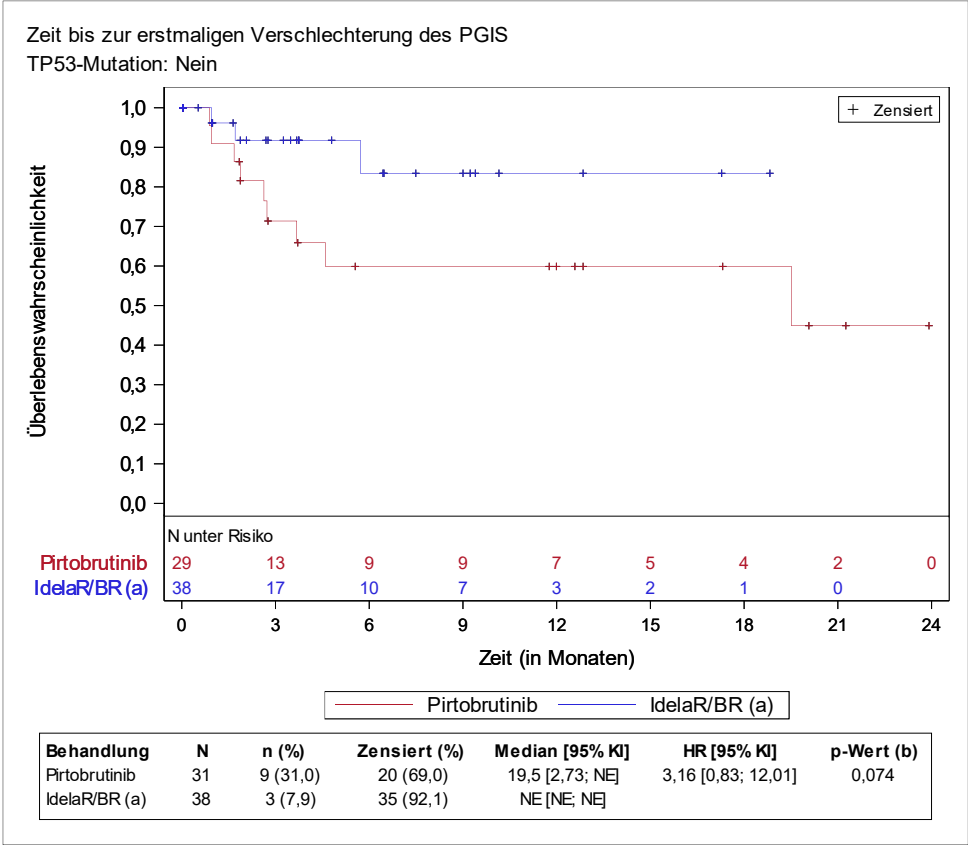
Abbildung 72.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS, Subgruppenanalyse für TP53-Mutation: Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpgis_sub_tp53mut1_ittb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 72.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS, Subgruppenanalyse für TP53-Mutation: Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpgis_sub_tp53mut2_ittb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Anhang 4-G1.5.5: Nicht interagierende Subgruppen

Tabelle 105: Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,674)					
< 65 Jahre	6/23 (26,1)	NE [3,68; NE]	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	1,59 [0,39; 6,47] 0,501
≥ 65 Jahre	11/34 (32,4)	19,5 [2,83; NE]	6/32 (18,8)	NE [5,72; NE]	1,12 [0,40; 3,12] 0,828
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,708)					
Männlich	11/40 (27,5)	NE [3,68; NE]	5/38 (13,2)	NE [5,72; NE]	1,12 [0,38; 3,35] 0,834
Weiblich	6/17 (35,3)	8,1 [1,87; NE]	4/17 (23,5)	NE [1,91; NE]	1,42 [0,38; 5,31] 0,617
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,460)					
Europa	13/38 (34,2)	8,1 [2,79; NE]	6/33 (18,2)	NE [5,72; NE]	1,70 [0,64; 4,51] 0,288
Andere	4/19 (21,1)	NE [6,93; NE]	3/22 (13,6)	NE [1,71; NE]	0,47 [0,07; 2,98] 0,412
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,690)					
0-II	5/22 (22,7)	NE [6,93; NE]	2/25 (8,0)	NE [7,43; NE]	1,40 [0,23; 8,45] 0,711
III-IV	9/31 (29,0)	NE [2,79; NE]	6/29 (20,7)	NE [1,87; NE]	1,21 [0,43; 3,43] 0,718
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,580)					
0	7/23 (30,4)	19,5 [2,63; NE]	2/19 (10,5)	NE [1,71; NE]	1,97 [0,36; 10,70] 0,442
1-2	10/34 (29,4)	NE [4,60; NE]	7/36 (19,4)	NE [5,72; NE]	1,11 [0,42; 2,93] 0,834
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,852)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [1,87; NE]	1/11 (9,1)	NE [0,95; NE]	0,58 [0,03; 10,25] 0,705

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	4/16 (25,0)	NE [2,83; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,323
≥ 4	12/31 (38,7)	8,1 [2,73; NE]	8/38 (21,1)	NE [5,72; NE]	1,44 [0,57; 3,63] 0,438
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,971)					
Ja	3/9 (33,3)	NE [0,89; NE]	1/8 (12,5)	NE [5,72; NE]	1,40 [0,14; 13,78] 0,772
Nein	14/48 (29,2)	19,5 [4,60; NE]	8/47 (17,0)	NE [7,43; NE]	1,23 [0,50; 3,00] 0,651
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	12/41 (29,3)	19,5 [6,93; NE]	9/44 (20,5)	NE [5,72; NE]	0,98 [0,40; 2,41] 0,964
Toxizität	3/7 (42,9)	2,7 [0,89; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,199
Andere	2/9 (22,2)	NE [1,87; NE]	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,479)					
< 5 cm	11/31 (35,5)	19,5 [2,79; NE]	5/22 (22,7)	NE [1,87; NE]	1,14 [0,38; 3,39] 0,827
≥ 5 cm	6/24 (25,0)	NE [3,68; NE]	3/31 (9,7)	NE [5,72; NE]	1,87 [0,46; 7,62] 0,373
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,194)					
≤ 3,5 mg/L	4/11 (36,4)	NE [1,87; NE]	5/17 (29,4)	5,7 [0,95; NE]	0,90 [0,22; 3,73] 0,897
> 3,5 mg/L	13/45 (28,9)	19,5 [4,60; NE]	4/35 (11,4)	NE [7,43; NE]	2,38 [0,73; 7,80] 0,141
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,149)					
Ja	6/20 (30,0)	NE [1,68; NE]	5/24 (20,8)	NE [0,95; NE]	0,88 [0,27; 2,93] 0,847
Nein	11/34 (32,4)	19,5 [3,68; NE]	3/29 (10,3)	NE [7,43; NE]	2,89 [0,78; 10,68] 0,098
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,571)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	4/10 (40,0)	8,1 [1,87; NE]	1/8 (12,5)	NE [0,92; NE]	3,26 [0,36; 29,81] 0,276
Nein	13/44 (29,5)	19,5 [3,68; NE]	7/44 (15,9)	NE [7,43; NE]	1,21 [0,47; 3,12] 0,688
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,426)					
Ja	9/28 (32,1)	19,5 [2,73; NE]	5/27 (18,5)	NE [5,72; NE]	1,22 [0,39; 3,80] 0,731
Nein	3/10 (30,0)	NE [2,79; NE]	1/12 (8,3)	NE [1,71; NE]	0,79 [0,05; 13,60] 0,871
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpgis_sub_ittb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 106: Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,960)					
< 65 Jahre	7/22 (31,8)	6,3 [2,86; 19,65]	5/21 (23,8)	2,8 [0,95; NE]	0,30 [0,07; 1,31] 0,093
≥ 65 Jahre	5/34 (14,7)	5,6 [1,38; NE]	6/28 (21,4)	2,4 [0,53; NE]	0,15 [0,02; 1,17] 0,039
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,563)					
Männlich	7/40 (17,5)	4,3 [1,38; 6,60]	9/33 (27,3)	2,7 [0,53; 2,79]	0,19 [0,04; 0,88] 0,021
Weiblich	5/16 (31,3)	16,6 [2,86; NE]	2/16 (12,5)	8,8 [0,95; NE]	0,58 [0,08; 4,26] 0,586
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,229)					
Europa	8/38 (21,1)	5,3 [1,38; 16,56]	7/29 (24,1)	2,8 [0,92; 11,30]	0,31 [0,08; 1,27] 0,088
Andere	4/18 (22,2)	10,2 [2,86; NE]	4/20 (20,0)	2,3 [0,53; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,021
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,652)					
0-II	4/22 (18,2)	11,4 [2,86; NE]	7/22 (31,8)	2,7 [0,92; 2,79]	0,32 [0,06; 1,64] 0,153
III-IV	7/30 (23,3)	5,6 [1,38; 14,75]	4/26 (15,4)	2,4 [0,53; NE]	0,24 [0,04; 1,29] 0,080
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
0	4/22 (18,2)	6,5 [4,14; NE]	4/19 (21,1)	2,0 [0,92; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,018
1-2	8/34 (23,5)	4,9 [1,38; 16,56]	7/30 (23,3)	2,8 [0,53; 11,30]	0,41 [0,12; 1,42] 0,161
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,504)					
1-2	3/10 (30,0)	6,3 [2,86; NE]	1/10 (10,0)	0,9 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	3/16 (18,8)	5,6 [4,14; NE]	1/5 (20,0)	2,1 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
≥ 4	6/30 (20,0)	5,5 [1,38; NE]	9/34 (26,5)	2,8 [0,53; 11,30]	0,24 [0,05; 1,11] 0,053
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Ja	2/8 (25,0)	2,8 [2,76; NE]	3/7 (42,9)	0,9 [0,53; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,117
Nein	10/48 (20,8)	6,5 [1,38; 16,56]	8/42 (19,0)	2,8 [0,95; 11,30]	0,28 [0,08; 0,97] 0,034
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	7/40 (17,5)	4,3 [1,38; 16,56]	9/39 (23,1)	2,8 [0,53; 11,30]	0,31 [0,08; 1,13] 0,067
Toxizität	3/7 (42,9)	14,8 [6,60; NE]	1/5 (20,0)	0,9 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Andere	2/9 (22,2)	5,2 [4,14; NE]	1/5 (20,0)	1,9 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,076)					
< 5 cm	6/31 (19,4)	10,7 [2,76; NE]	3/21 (14,3)	1,9 [0,53; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,013
≥ 5 cm	6/23 (26,1)	4,2 [1,38; NE]	8/27 (29,6)	2,7 [0,92; 2,79]	0,46 [0,13; 1,62] 0,216
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,511)					
≤ 3,5 mg/L	3/11 (27,3)	6,3 [4,30; NE]	2/15 (13,3)	9,7 [2,79; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
> 3,5 mg/L	9/44 (20,5)	5,6 [1,38; 16,56]	8/31 (25,8)	2,4 [0,53; 2,76]	0,18 [0,05; 0,69] 0,007
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,073)					
Ja	5/20 (25,0)	4,1 [1,38; NE]	6/21 (28,6)	2,8 [0,53; NE]	0,62 [0,16; 2,33] 0,472
Nein	7/33 (21,2)	6,3 [2,76; 16,56]	5/27 (18,5)	1,9 [0,92; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,002
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	4/10 (40,0)	6,5 [5,55; NE]	3/8 (37,5)	1,9 [0,53; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,018
Nein	8/43 (18,6)	4,2 [1,38; 16,56]	8/39 (20,5)	2,7 [0,92; 11,30]	0,40 [0,13; 1,26] 0,108
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,098)					
Ja	5/27 (18,5)	6,3 [1,38; NE]	6/23 (26,1)	2,8 [0,53; NE]	0,64 [0,15; 2,76] 0,551
Nein	4/10 (40,0)	4,8 [2,76; NE]	3/12 (25,0)	1,0 [0,92; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,028
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,074)					
Ja	5/22 (22,7)	4,1 [1,38; NE]	4/13 (30,8)	7,0 [0,92; NE]	0,61 [0,14; 2,77] 0,521
Nein	5/29 (17,2)	6,6 [2,86; NE]	7/34 (20,6)	2,1 [0,53; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpgic_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 107: Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,640)					
< 65 Jahre	7/23 (30,4)	24,6 [3,68; NE]	5/22 (22,7)	16,4 [4,80; NE]	0,80 [0,24; 2,68] 0,714
≥ 65 Jahre	8/34 (23,5)	16,3 [7,98; NE]	3/30 (10,0)	NE [2,79; NE]	1,37 [0,34; 5,49] 0,646
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,262)					
Männlich	11/40 (27,5)	24,6 [5,32; NE]	6/35 (17,1)	16,4 [2,79; NE]	0,77 [0,27; 2,21] 0,622
Weiblich	4/17 (23,5)	8,0 [2,86; NE]	2/17 (11,8)	16,6 [2,79; NE]	2,08 [0,38; 11,36] 0,388
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,839)					
Europa	10/38 (26,3)	16,3 [4,30; NE]	6/32 (18,8)	16,4 [10,84; NE]	1,22 [0,44; 3,42] 0,701
Andere	5/19 (26,3)	24,6 [5,75; NE]	2/20 (10,0)	NE [2,76; NE]	1,11 [0,19; 6,58] 0,904
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,881)					
0-II	8/22 (36,4)	24,6 [2,86; NE]	4/24 (16,7)	16,4 [2,76; NE]	0,86 [0,24; 3,06] 0,811
III-IV	5/31 (16,1)	NE [8,54; NE]	4/27 (14,8)	NE [2,79; NE]	0,87 [0,21; 3,68] 0,853
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,168)					
0	8/23 (34,8)	8,5 [2,83; NE]	1/16 (6,3)	NE [4,80; NE]	3,89 [0,45; 33,51] 0,188
1-2	7/34 (20,6)	NE [7,98; NE]	7/36 (19,4)	16,4 [10,84; NE]	0,71 [0,25; 2,04] 0,518
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
1-2	4/10 (40,0)	6,7 [2,83; NE]	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,076

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	2/16 (12,5)	NE [3,68; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [0,00; NE] NE
≥ 4	9/31 (29,0)	24,6 [4,30; NE]	8/36 (22,2)	16,4 [4,80; NE]	0,82 [0,30; 2,26] 0,691
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
Ja	3/9 (33,3)	NE [2,83; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,299
Nein	12/48 (25,0)	24,6 [7,98; NE]	8/45 (17,8)	16,4 [10,84; NE]	0,98 [0,39; 2,48] 0,961
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	11/41 (26,8)	24,6 [5,32; NE]	8/43 (18,6)	16,4 [10,84; NE]	1,03 [0,40; 2,66] 0,950
Toxizität	2/7 (28,6)	8,5 [2,63; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Andere	2/9 (22,2)	NE [5,36; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,343)					
< 5 cm	8/31 (25,8)	24,6 [5,36; NE]	4/21 (19,0)	16,4 [2,79; NE]	0,84 [0,23; 3,10] 0,796
≥ 5 cm	7/24 (29,2)	16,3 [2,83; NE]	4/29 (13,8)	16,6 [4,80; NE]	2,27 [0,58; 8,81] 0,223
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,455)					
≤ 3,5 mg/L	4/11 (36,4)	NE [2,76; NE]	2/17 (11,8)	16,6 [10,84; NE]	2,77 [0,28; 27,21] 0,367
> 3,5 mg/L	11/45 (24,4)	24,6 [7,98; NE]	5/32 (15,6)	NE [2,79; NE]	0,89 [0,26; 3,02] 0,853
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,086)					
Ja	3/20 (15,0)	NE [8,54; NE]	4/23 (17,4)	16,6 [2,76; NE]	0,45 [0,10; 2,06] 0,291
Nein	12/34 (35,3)	8,0 [3,68; NE]	4/27 (14,8)	16,4 [10,84; NE]	2,09 [0,63; 6,86] 0,215
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,608)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	3/10 (30,0)	5,4 [2,63; NE]	2/7 (28,6)	10,8 [2,76; NE]	0,71 [0,10; 5,30] 0,739
Nein	12/44 (27,3)	24,6 [7,98; NE]	6/42 (14,3)	16,6 [16,36; NE]	1,12 [0,40; 3,09] 0,833
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,514)					
Ja	10/28 (35,7)	8,5 [2,86; NE]	6/27 (22,2)	16,6 [2,79; NE]	1,00 [0,36; 2,80] 0,998
Nein	2/10 (20,0)	24,6 [3,68; NE]	2/10 (20,0)	16,4 [10,84; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,140
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,112)					
Ja	3/22 (13,6)	24,6 [2,83; NE]	3/14 (21,4)	10,8 [2,79; NE]	0,26 [0,04; 1,56] 0,112
Nein	8/29 (27,6)	16,3 [2,86; NE]	5/35 (14,3)	NE [4,80; NE]	1,33 [0,41; 4,35] 0,636
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53; VAS: Visuelle Analogskala. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

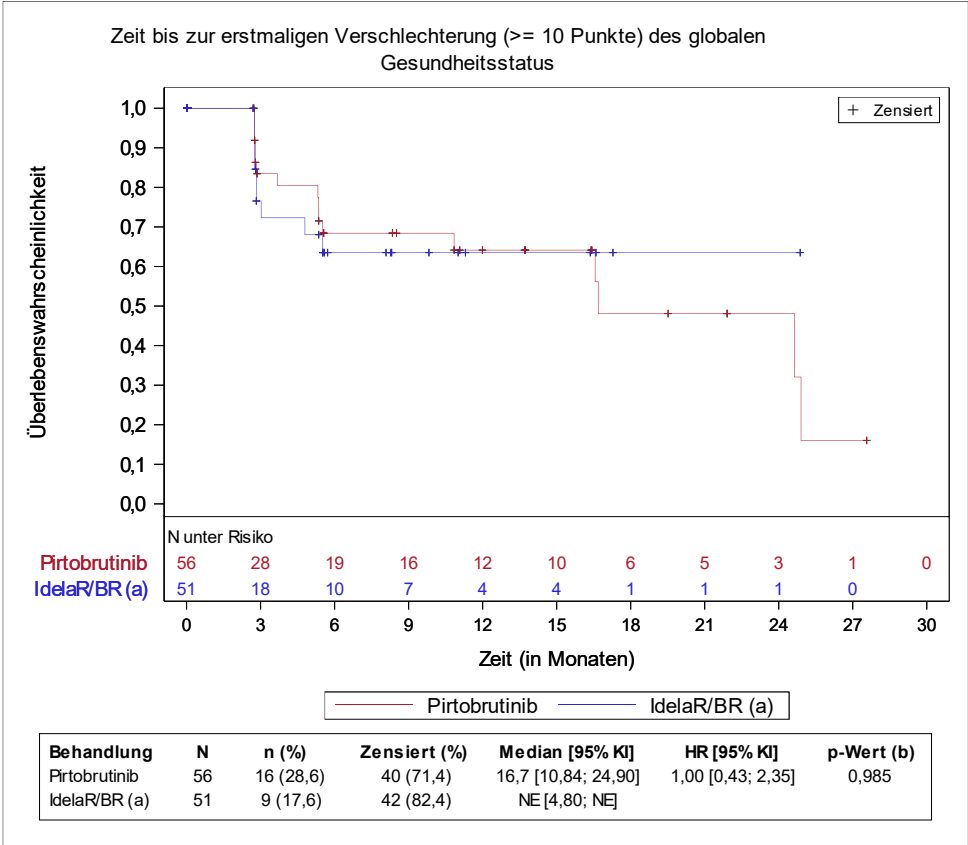
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwvas15p_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Anhang 4-G1.6: Ergänzende Darstellung zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Anhang 4-G1.6.1: Hauptanalyse

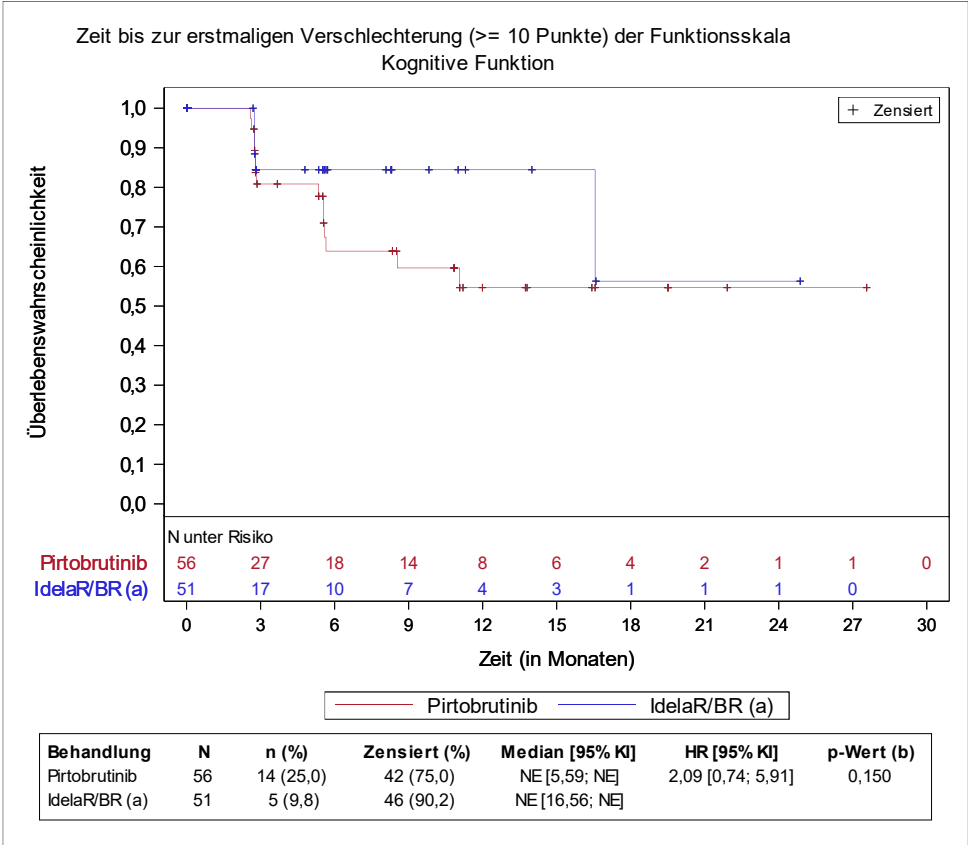
Abbildung 35.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwgh10p_itb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 35.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

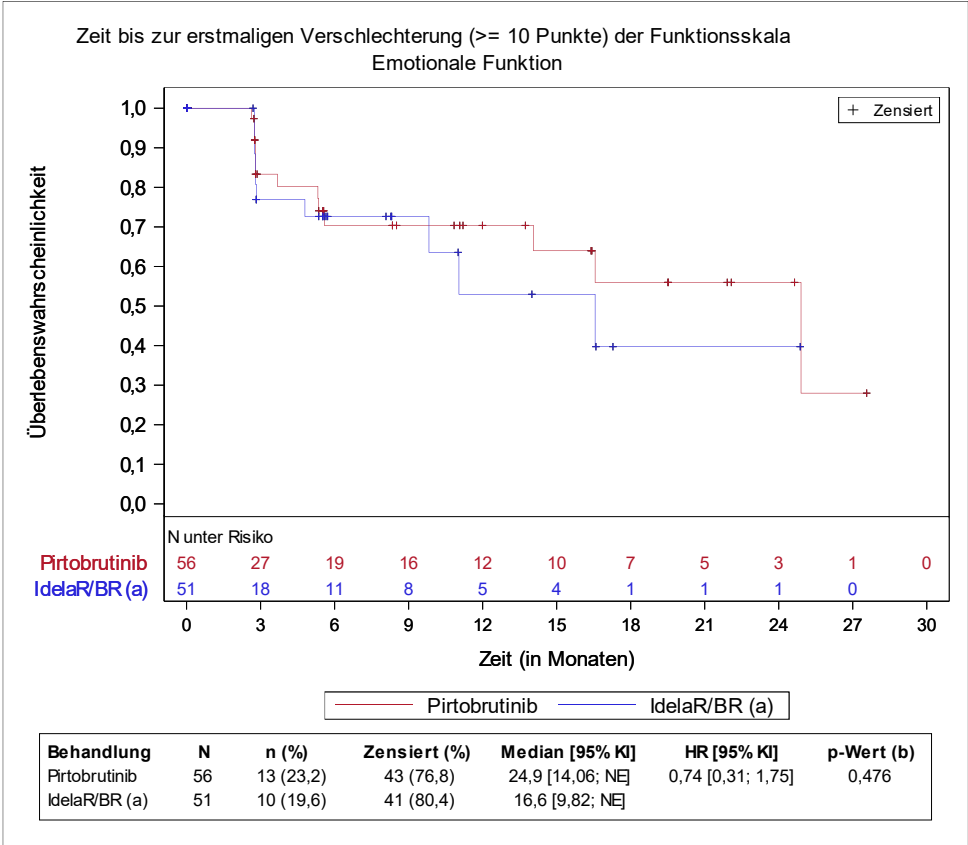
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwcf10p_itb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 35.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

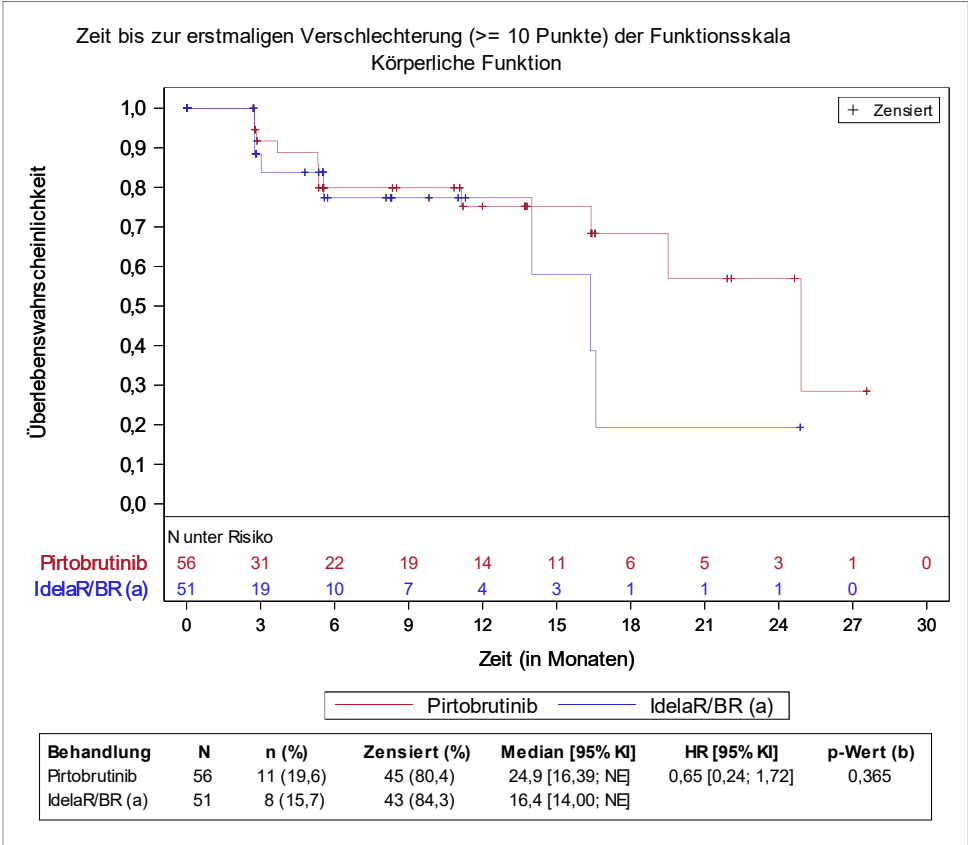
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwef10p_itb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

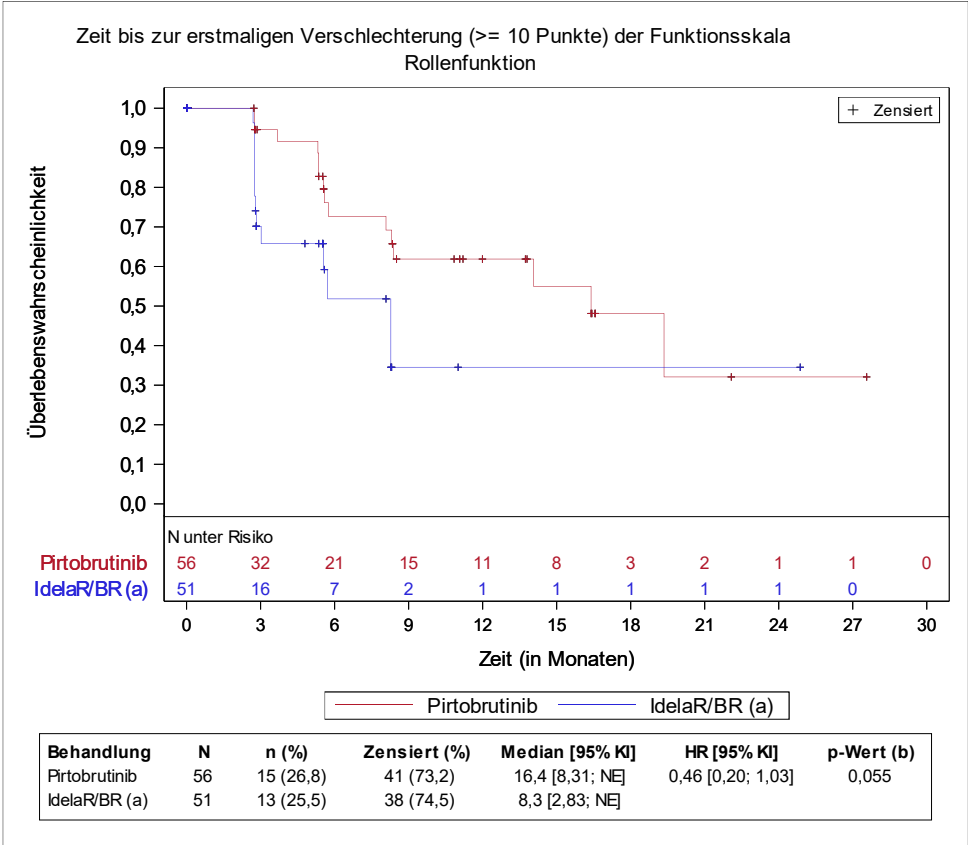
Abbildung 35.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lil/lyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lil/lyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpf10p_itb.rtf
Dataset Location: /lil/lyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

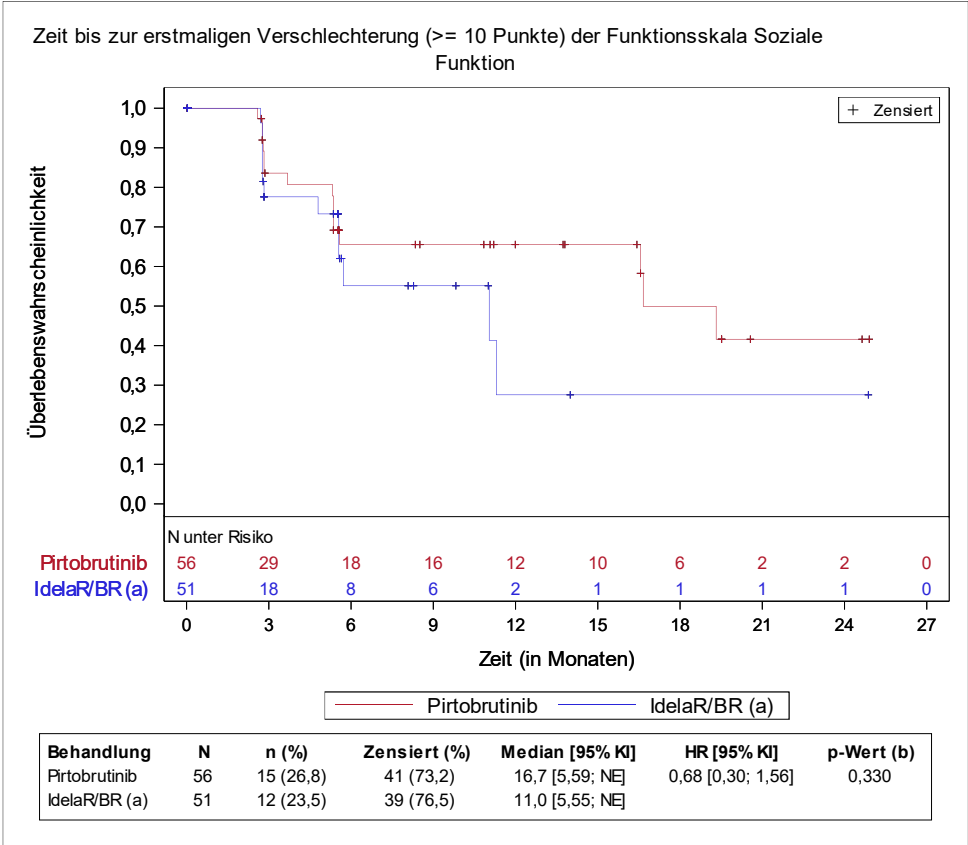
Abbildung 35.5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwrf10p_itb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

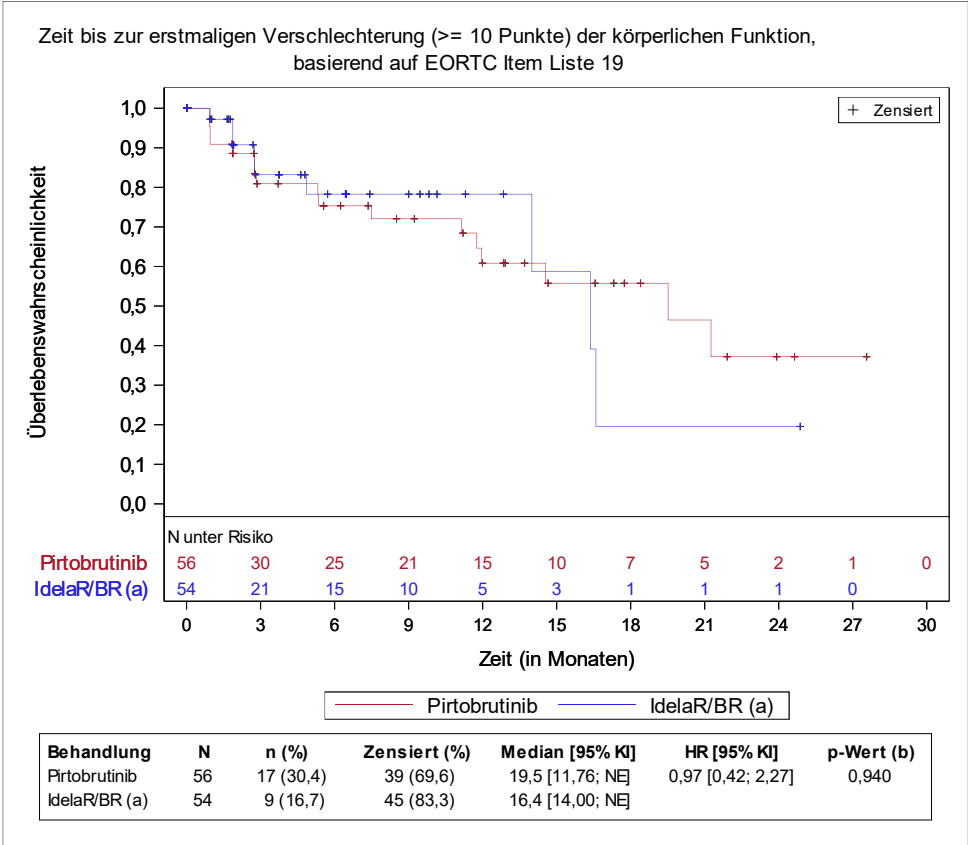
Abbildung 35.6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_itb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 38.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilpf10p_ittb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Anhang 4-G1.6.2: Supportive Analysen

Tabelle 42: Zusammenfassende Statistik des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Globaler Gesundheitsstatus			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	64,2 (20,69)	52,4 (22,23)	58,2 (22,17)
Median (min; max)	66,7 (16,7; 100,0)	50,0 (8,3; 100,0)	58,3 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3	33,3-66,7	41,7-75,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	68,7 (21,95)	64,7 (24,92)	67,2 (23,01)
Median (min; max)	75,0 (16,7; 100,0)	66,7 (0,0; 100,0)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-83,3	50,0-83,3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	4,9 (24,58)	4,2 (30,10)	4,6 (26,82)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 58,3)	0,0 (-83,3; 50,0)	0,0 (-83,3; 58,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7	-12,5-29,2	-8,3-20,8
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	71,8 (22,03)	77,0 (14,59)	73,4 (19,95)
Median (min; max)	75,0 (0,0; 100,0)	83,3 (41,7; 100,0)	75,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	66,7-83,3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	3,4 (20,35)	18,8 (21,19)	8,9 (21,72)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 41,7)	16,7 (-16,7; 50,0)	8,3 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-37,5	0,0-25,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	74,4 (17,10)	64,1 (14,98)	71,2 (16,99)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)	66,7 (33,3; 83,3)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	50,0-66,7	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	5,4 (18,90)	7,6 (19,88)	6,1 (18,95)
Median (min; max)	0,0 (-41,7; 41,7)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (-41,7; 41,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	0,0-16,7	-8,3-33,3	0,0-16,7
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	72,6 (22,05)	68,1 (11,08)	71,7 (20,25)
Median (min; max)	75,0 (16,7; 100,0)	66,7 (50,0; 83,3)	75,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	66,7-75,0	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	0,0 (21,15)	1,7 (14,91)	0,3 (19,73)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 41,7)	0,0 (-16,7; 16,7)	0,0 (-50,0; 41,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3	-8,3-16,7	-8,3-12,5
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	74,6 (18,82)	72,9 (7,98)	74,3 (17,36)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)	70,8 (66,7; 83,3)	75,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	66,7-79,2	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	8,3 (16,96)	12,5 (15,96)	9,2 (16,41)
Median (min; max)	8,3 (-16,7; 41,7)	8,3 (0,0; 33,3)	8,3 (-16,7; 41,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-25,0	0,0-16,7
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	70,2 (20,09)	60,4 (12,50)	68,5 (19,13)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)	58,3 (50,0; 75,0)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3	50,0-70,8	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	0,0 (17,82)	-4,2 (8,33)	-0,9 (16,17)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-16,7; 0,0)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7	-8,3-0,0	-16,7-8,3
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	68,2 (20,35)	66,7 (0,00)	67,9 (18,59)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)	66,7 (66,7; 66,7)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3	66,7-66,7	58,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	0,8 (20,20)	0,0 (0,00)	0,7 (18,28)
Median (min; max)	8,3 (-50,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)	4,2 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7	0,0-0,0	-4,2-12,5
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	80,0 (13,94)	58,3 (11,79)	73,8 (16,27)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)	58,3 (50,0; 66,7)	66,7 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	50,0-66,7	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	10,0 (10,87)	-8,3 (11,79)	4,8 (13,49)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 25,0)	-8,3 (-16,7; 0,0)	0,0 (-16,7; 25,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	-16,7-0,0	0,0-16,7
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	66,7 (0,00)	66,7 (-)	66,7 (0,00)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)	66,7 (66,7; 66,7)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7	66,7-66,7	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	4,2 (29,46)	0,0 (-)	2,8 (20,97)
Median (min; max)	4,2 (-16,7; 25,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-16,7; 25,0)
Q1-Q3	-16,7-25,0	0,0-0,0	-16,7-25,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	50,0 (-)	-	50,0 (-)
Median (min; max)	50,0 (50,0; 50,0)	-	50,0 (50,0; 50,0)
Q1-Q3	50,0-50,0	-	50,0-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	8,3 (-)	-	8,3 (-)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)	-	8,3 (8,3; 8,3)
Q1-Q3	8,3-8,3	-	8,3-8,3
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	46,4 (23,50)	47,5 (27,51)	47,1 (25,16)
Median (min; max)	50,0 (0,0; 66,7)	50,0 (0,0; 83,3)	50,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	33,3-66,7	41,7-66,7	41,7-66,7

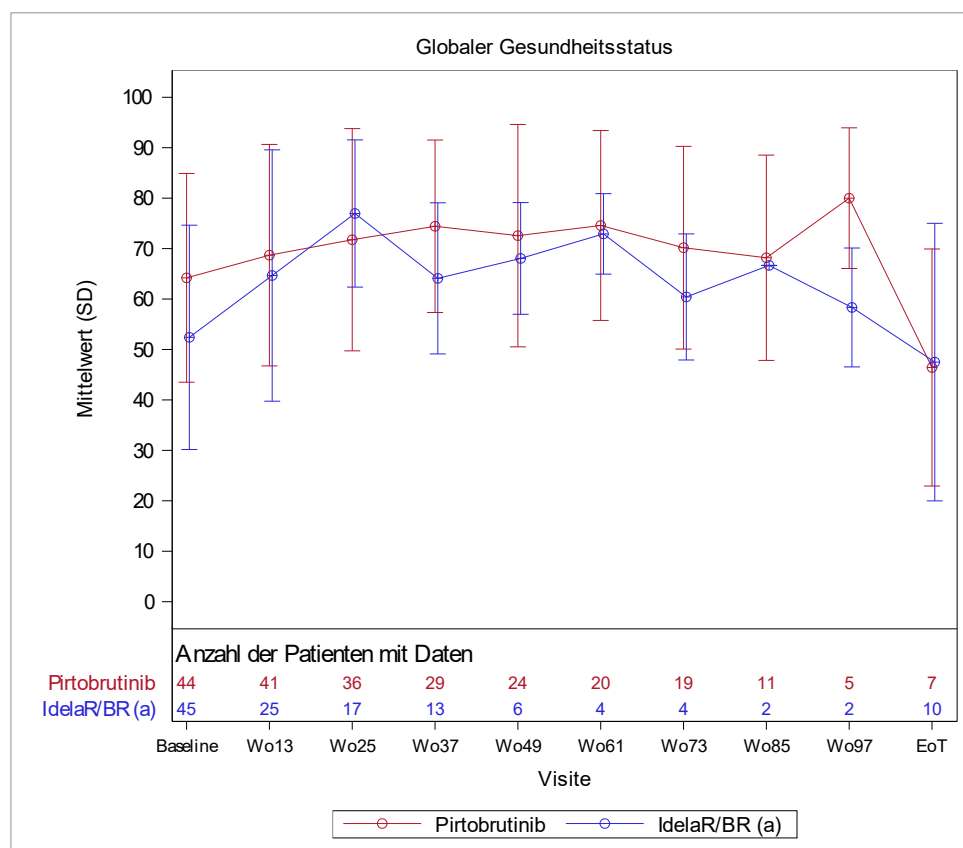
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	2,8 (31,03)	-8,3 (24,40)	-3,6 (26,90)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 41,7)	0,0 (-58,3; 8,3)	0,0 (-58,3; 41,7)
Q1-Q3	-33,3-25,0	-16,7-8,3	-33,3-8,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	44,4 (17,35)	41,7 (-)	43,8 (14,23)
Median (min; max)	50,0 (25,0; 58,3)	41,7 (41,7; 41,7)	45,8 (25,0; 58,3)
Q1-Q3	25,0-58,3	41,7-41,7	33,3-54,2
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	4,2 (5,89)	-	4,2 (5,89)
Median (min; max)	4,2 (0,0; 8,3)	-	4,2 (0,0; 8,3)
Q1-Q3	0,0-8,3	-	0,0-8,3
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30ghsm_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 42.1: Zeitlicher Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30ghlp_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 43: Zusammenfassende Statistik der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Kognitive Funktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	88,3 (15,90)	81,5 (20,79)	84,8 (18,74)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	83,3 (16,7; 100,0)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	89,4 (15,70)	84,0 (22,30)	87,4 (18,50)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	2,6 (15,90)	1,4 (19,61)	2,1 (17,43)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	88,0 (20,55)	89,2 (13,10)	88,4 (18,37)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	83,3-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	-1,7 (19,59)	6,3 (13,44)	1,1 (17,91)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-8,3	0,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	86,2 (15,47)	85,9 (14,98)	86,1 (15,14)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	-1,4 (16,60)	6,1 (15,41)	1,0 (16,38)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	85,4 (21,60)	86,1 (12,55)	85,6 (19,93)
Median (min; max)	91,7 (16,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	83,3-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	-4,4 (17,43)	-3,3 (7,45)	-4,2 (15,73)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)	0,0 (-16,7; 0,0)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	87,5 (14,18)	91,7 (9,62)	88,2 (13,44)
Median (min; max)	91,7 (66,7; 100,0)	91,7 (83,3; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0	83,3-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	-4,4 (14,73)	0,0 (23,57)	-3,5 (16,27)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)	-8,3 (-16,7; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-16,7-16,7	-16,7-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	85,1 (19,95)	75,0 (28,87)	83,3 (21,32)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	58,3-91,7	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-6,7 (18,69)	-16,7 (13,61)	-8,8 (17,89)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)	-16,7 (-33,3; 0,0)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-25,0--8,3	-16,7-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	83,3 (21,08)	83,3 (23,57)	83,3 (20,41)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)
Mittelwert (SD)	-5,0 (19,33)	0,0 (0,00)	-4,2 (17,59)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0	0,0-0,0	-8,3-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	96,7 (7,45)	83,3 (23,57)	92,9 (13,11)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0	66,7-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-3,3 (7,45)	0,0 (0,00)	-2,4 (6,30)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	83,3 (23,57)	100,0 (-)	88,9 (19,25)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	-8,3 (11,79)	0,0 (-)	-5,6 (9,62)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0	0,0-0,0	-16,7-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	100,0 (-)	-	100,0 (-)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)	-	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0	-	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	78,6 (26,73)	86,7 (21,94)	83,3 (23,57)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)

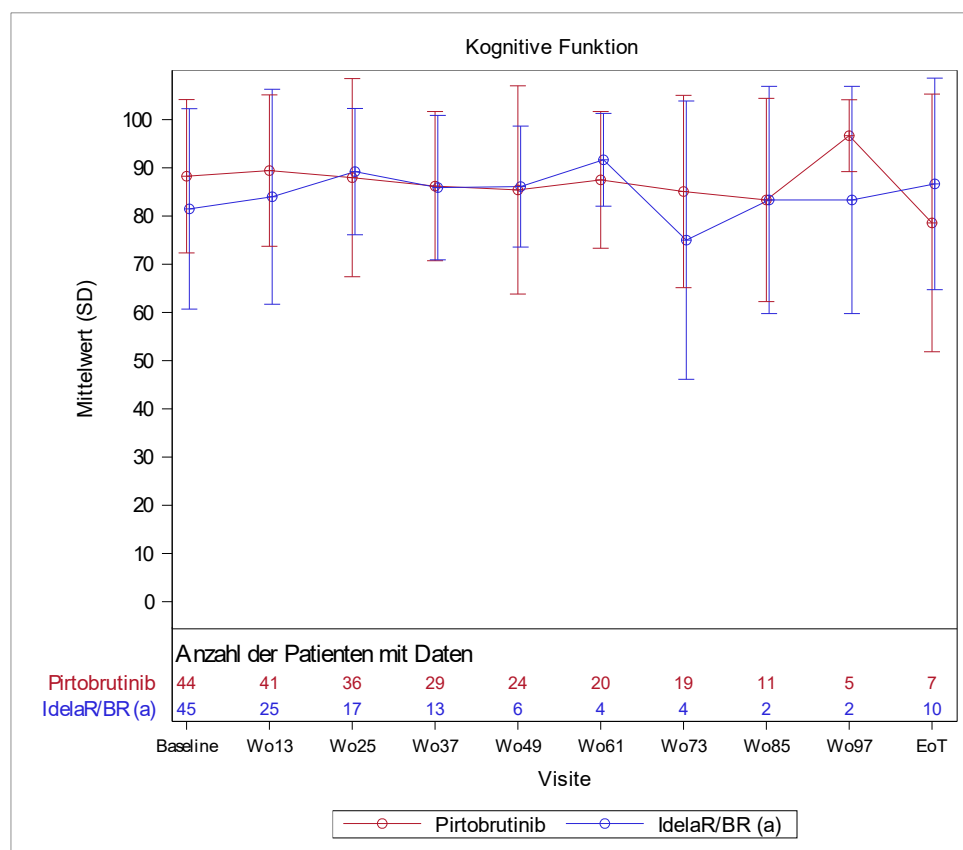
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	50,0-100,0	83,3-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	2,8 (6,80)	6,3 (8,63)	4,8 (7,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-16,7
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	50,0 (28,87)	100,0 (-)	62,5 (34,36)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 83,3)	100,0 (100,0; 100,0)	58,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	33,3-83,3	100,0-100,0	33,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	8,3 (11,79)	-	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)	-	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	-	0,0-16,7
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30cfsm_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 43.1: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30cflp_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 44: Zusammenfassende Statistik der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Emotionale Funktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	78,6 (15,81)	73,5 (21,49)	76,0 (18,96)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)	75,0 (8,3; 100,0)	83,3 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7	58,3-91,7	66,7-91,7
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	82,5 (20,73)	80,3 (22,16)	81,7 (21,14)
Median (min; max)	91,7 (16,7; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)	91,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	6,0 (22,52)	2,4 (26,52)	4,5 (24,15)
Median (min; max)	8,3 (-41,7; 58,3)	4,2 (-91,7; 50,0)	8,3 (-91,7; 58,3)
Q1-Q3	-8,3-20,8	-8,3-16,7	-8,3-16,7
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	81,0 (20,76)	85,8 (14,95)	82,5 (19,08)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)	91,7 (58,3; 100,0)	91,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	70,8-100,0	75,0-100,0	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	1,7 (22,09)	9,4 (19,45)	4,4 (21,29)
Median (min; max)	8,3 (-50,0; 50,0)	4,2 (-16,7; 41,7)	8,3 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	-8,3-8,3	-8,3-29,2	-8,3-8,3
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	84,8 (14,62)	86,5 (12,52)	85,3 (13,87)
Median (min; max)	91,7 (50,0; 100,0)	91,7 (58,3; 100,0)	91,7 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0	83,3-91,7	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	6,9 (15,21)	10,6 (17,52)	8,1 (15,82)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 41,7)	8,3 (-8,3; 50,0)	8,3 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-25,0	0,0-16,7
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	83,3 (19,66)	84,7 (13,35)	83,6 (18,37)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)	87,5 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	75,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	4,4 (17,87)	1,7 (16,03)	3,8 (17,20)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 41,7)	8,3 (-25,0; 16,7)	8,3 (-33,3; 41,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7	0,0-8,3	-4,2-12,5
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	86,3 (12,47)	79,2 (10,76)	85,1 (12,28)
Median (min; max)	87,5 (66,7; 100,0)	79,2 (66,7; 91,7)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	79,2-100,0	70,8-87,5	75,0-95,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	1,7 (16,73)	-2,1 (18,48)	0,9 (16,64)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 33,3)	0,0 (-25,0; 16,7)	8,3 (-25,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-8,3	-16,7-12,5	-16,7-8,3
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	81,6 (19,36)	70,8 (19,84)	79,7 (19,43)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)	79,2 (41,7; 83,3)	83,3 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	58,3-83,3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	2,2 (19,79)	-12,5 (15,96)	-0,9 (19,62)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 41,7)	-16,7 (-25,0; 8,3)	0,0 (-33,3; 41,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7	-25,0--0,0	-25,0-8,3
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	84,8 (17,80)	91,7 (0,00)	85,9 (16,45)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)	91,7 (91,7; 91,7)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0	91,7-91,7	83,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)
Mittelwert (SD)	9,2 (22,38)	12,5 (17,68)	9,7 (20,97)
Median (min; max)	12,5 (-41,7; 41,7)	12,5 (0,0; 25,0)	12,5 (-41,7; 41,7)
Q1-Q3	0,0-25,0	0,0-25,0	0,0-25,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	83,3 (13,18)	87,5 (17,68)	84,5 (13,11)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)	87,5 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-91,7	75,0-100,0	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	1,7 (16,03)	8,3 (0,00)	3,6 (13,49)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 16,7)	8,3 (8,3; 8,3)	8,3 (-25,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3	8,3-8,3	0,0-8,3
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	75,0 (23,57)	100,0 (-)	83,3 (22,05)
Median (min; max)	75,0 (58,3; 91,7)	100,0 (100,0; 100,0)	91,7 (58,3; 100,0)
Q1-Q3	58,3-91,7	100,0-100,0	58,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	-8,3 (11,79)	8,3 (-)	-2,8 (12,73)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)	8,3 (8,3; 8,3)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	8,3-8,3	-16,7-8,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	91,7 (-)	-	91,7 (-)
Median (min; max)	91,7 (91,7; 91,7)	-	91,7 (91,7; 91,7)
Q1-Q3	91,7-91,7	-	91,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	61,9 (30,37)	55,0 (30,48)	57,8 (29,68)
Median (min; max)	66,7 (16,7; 100,0)	50,0 (8,3; 100,0)	50,0 (8,3; 100,0)

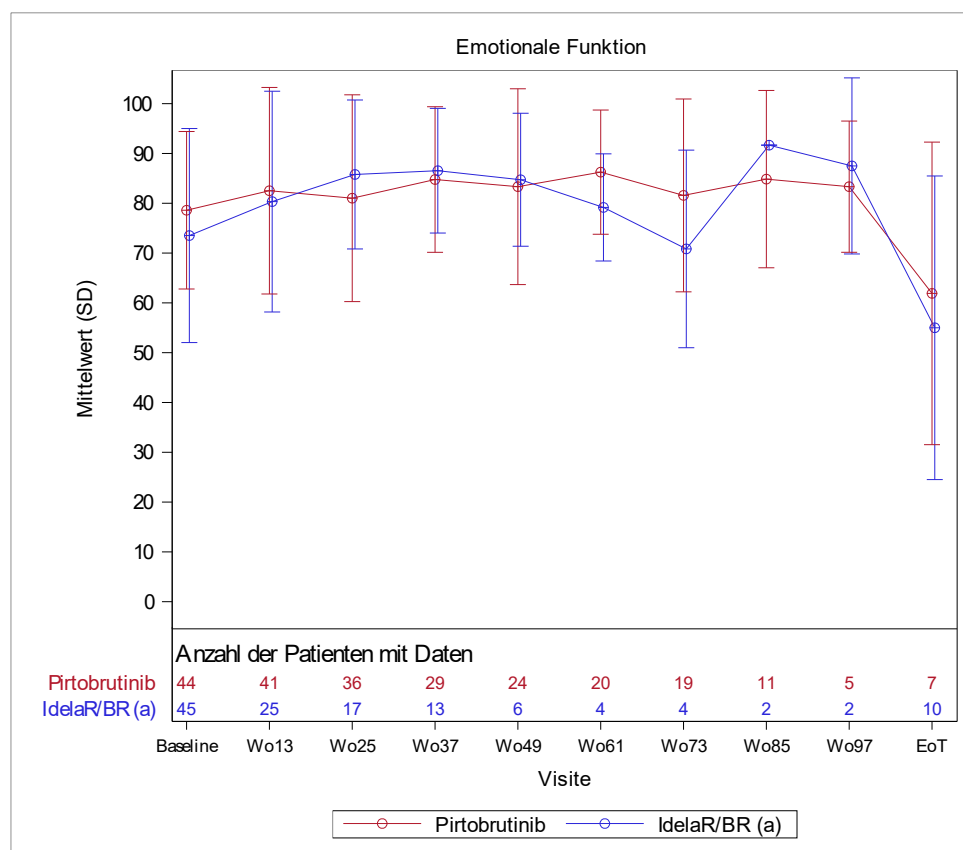
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	33,3-91,7	41,7-83,3	41,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	2,8 (31,03)	-16,7 (29,55)	-8,3 (30,66)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 41,7)	-25,0 (-58,3; 33,3)	-4,2 (-58,3; 41,7)
Q1-Q3	0,0-25,0	-33,3-4,2	-33,3-16,7
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	58,3 (14,43)	75,0 (-)	62,5 (14,43)
Median (min; max)	66,7 (41,7; 66,7)	75,0 (75,0; 75,0)	66,7 (41,7; 75,0)
Q1-Q3	41,7-66,7	75,0-75,0	54,2-70,8
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	8,3 (11,79)	-	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)	-	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	-	0,0-16,7
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30efsm_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 44.1: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30eflp_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 45: Zusammenfassende Statistik der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Körperliche Funktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	75,9 (24,66)	70,4 (21,30)	73,1 (23,06)
Median (min; max)	86,7 (6,7; 100,0)	73,3 (26,7; 100,0)	80,0 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-93,3	46,7-86,7	53,3-93,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	77,6 (24,21)	75,5 (21,49)	76,8 (23,07)
Median (min; max)	86,7 (6,7; 100,0)	80,0 (20,0; 100,0)	86,7 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-93,3	66,7-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	5,0 (20,81)	4,7 (16,15)	4,9 (18,79)
Median (min; max)	6,7 (-73,3; 53,3)	6,7 (-26,7; 40,0)	6,7 (-73,3; 53,3)
Q1-Q3	0,0-13,3	-6,7-10,0	0,0-13,3
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	85,2 (17,61)	85,5 (12,30)	85,3 (15,98)
Median (min; max)	90,0 (20,0; 100,0)	86,7 (60,0; 100,0)	86,7 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	6,0 (12,39)	13,3 (22,97)	8,6 (17,03)
Median (min; max)	6,7 (-20,0; 40,0)	6,7 (-26,7; 60,0)	6,7 (-26,7; 60,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-26,7	0,0-20,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	84,8 (16,89)	81,5 (18,08)	83,8 (17,12)
Median (min; max)	86,7 (26,7; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)	86,7 (26,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-86,7	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	4,9 (14,80)	11,5 (15,52)	7,1 (15,13)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	6,7 (-33,3; 33,3)	6,7 (-6,7; 40,0)	6,7 (-33,3; 40,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-26,7	0,0-20,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	86,1 (18,22)	91,1 (10,04)	87,1 (16,88)
Median (min; max)	90,0 (33,3; 100,0)	93,3 (80,0; 100,0)	90,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	80,0-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	3,5 (10,74)	4,0 (7,60)	3,6 (10,02)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 20,0)	6,7 (-6,7; 13,3)	0,0 (-20,0; 20,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-6,7	0,0-10,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	83,0 (23,24)	83,3 (8,61)	83,1 (21,35)
Median (min; max)	93,3 (26,7; 100,0)	83,3 (73,3; 93,3)	90,0 (26,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	76,7-90,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	0,9 (19,00)	3,3 (12,77)	1,4 (17,58)
Median (min; max)	0,0 (-60,0; 26,7)	6,7 (-13,3; 13,3)	0,0 (-60,0; 26,7)
Q1-Q3	0,0-6,7	-6,7-13,3	0,0-13,3
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	76,5 (27,88)	76,7 (15,87)	76,5 (25,89)
Median (min; max)	86,7 (0,0; 100,0)	83,3 (53,3; 86,7)	86,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	60,0-100,0	66,7-86,7	60,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-4,9 (20,07)	-5,0 (6,38)	-4,9 (17,89)
Median (min; max)	0,0 (-60,0; 20,0)	-3,3 (-13,3; 0,0)	0,0 (-60,0; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7	-10,0-0,0	-6,7-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	80,0 (20,66)	83,3 (4,71)	80,5 (18,95)
Median (min; max)	80,0 (33,3; 100,0)	83,3 (80,0; 86,7)	80,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	80,0-86,7	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)
Mittelwert (SD)	-2,7 (13,03)	-3,3 (4,71)	-2,8 (11,88)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 20,0)	-3,3 (-6,7; 0,0)	0,0 (-20,0; 20,0)
Q1-Q3	-13,3-0,0	-6,7-0,0	-10,0-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	92,0 (11,93)	86,7 (0,00)	90,5 (10,08)
Median (min; max)	100,0 (73,3; 100,0)	86,7 (86,7; 86,7)	86,7 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0	86,7-86,7	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-2,7 (14,61)	0,0 (0,00)	-1,9 (12,00)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 13,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-26,7; 13,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	86,7 (18,86)	93,3 (-)	88,9 (13,88)
Median (min; max)	86,7 (73,3; 100,0)	93,3 (93,3; 93,3)	93,3 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	93,3-93,3	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	-6,7 (9,43)	6,7 (-)	-2,2 (10,18)
Median (min; max)	-6,7 (-13,3; 0,0)	6,7 (6,7; 6,7)	0,0 (-13,3; 6,7)
Q1-Q3	-13,3-0,0	6,7-6,7	-13,3-6,7
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	100,0 (-)	-	100,0 (-)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)	-	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0	-	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	65,7 (28,66)	66,0 (26,93)	65,9 (26,76)
Median (min; max)	73,3 (13,3; 93,3)	66,7 (20,0; 100,0)	73,3 (13,3; 100,0)

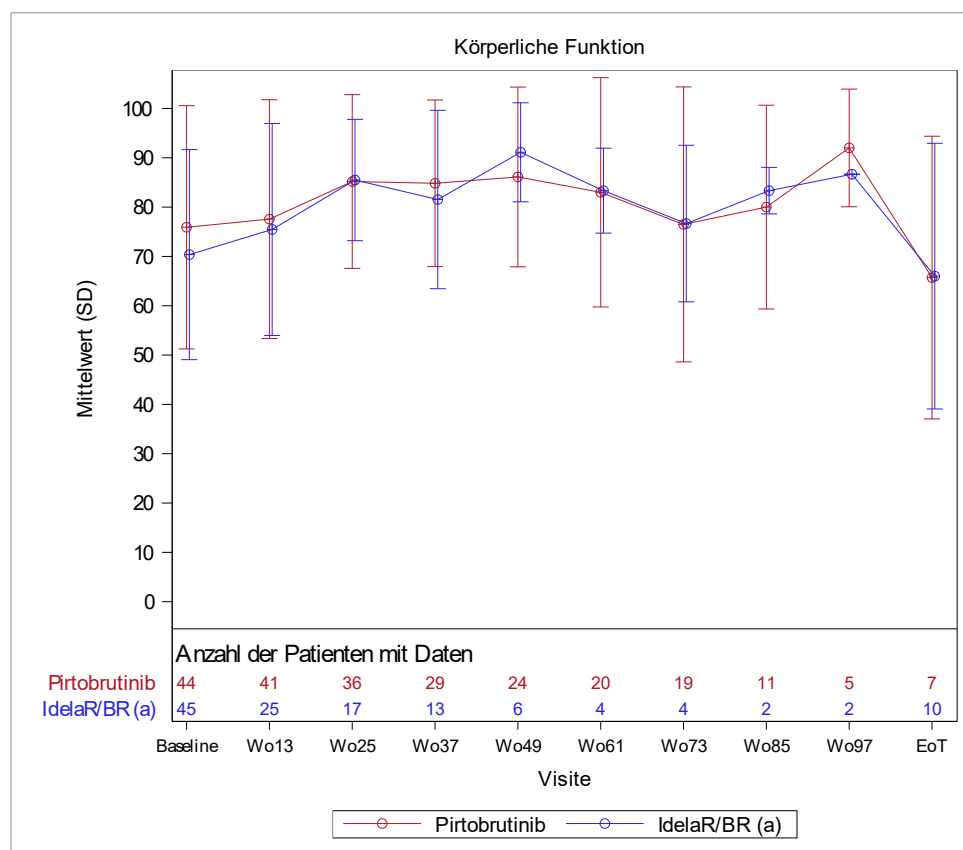
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	40,0-86,7	40,0-86,7	40,0-86,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	3,3 (21,81)	0,0 (18,17)	1,4 (19,07)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 40,0)	-3,3 (-20,0; 26,7)	-3,3 (-20,0; 40,0)
Q1-Q3	-13,3-13,3	-16,7-16,7	-13,3-13,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	62,2 (13,88)	73,3 (-)	65,0 (12,62)
Median (min; max)	66,7 (46,7; 73,3)	73,3 (73,3; 73,3)	70,0 (46,7; 73,3)
Q1-Q3	46,7-73,3	73,3-73,3	56,7-73,3
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	0,0 (9,43)	-	0,0 (9,43)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 6,7)	-	0,0 (-6,7; 6,7)
Q1-Q3	-6,7-6,7	-	-6,7-6,7
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30pfsm_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 45.1: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30pflp_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 46: Zusammenfassende Statistik der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Rollenfunktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	69,7 (29,04)	72,2 (29,09)	71,0 (28,93)
Median (min; max)	66,7 (0,0; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0	50,0-100,0	50,0-100,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	78,5 (28,93)	76,7 (25,91)	77,8 (27,63)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	14,1 (29,06)	-0,7 (34,57)	7,7 (32,09)
Median (min; max)	8,3 (-66,7; 83,3)	0,0 (-100,0; 66,7)	0,0 (-100,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-16,7-16,7	0,0-33,3
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	85,6 (21,14)	87,3 (15,06)	86,2 (19,26)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	11,5 (34,24)	5,2 (23,35)	9,3 (30,68)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 100,0)	0,0 (-33,3; 50,0)	0,0 (-50,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-16,7	0,0-16,7
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	84,5 (22,68)	82,1 (29,24)	83,7 (24,55)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	100,0 (0,0; 100,0)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	83,3-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	10,9 (27,34)	6,1 (22,70)	9,3 (25,69)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 83,3)	0,0 (-16,7; 50,0)	0,0 (-33,3; 83,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	-16,7-33,3	-16,7-33,3	-16,7-33,3
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	83,3 (23,57)	91,7 (13,94)	85,0 (22,04)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	83,3-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	7,9 (30,11)	-6,7 (14,91)	4,9 (28,01)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 83,3)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-33,3	0,0-0,0	-8,3-8,3
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	79,2 (23,49)	91,7 (16,67)	81,3 (22,69)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	83,3-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	3,3 (30,34)	-8,3 (16,67)	0,9 (28,04)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 83,3)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-50,0; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-16,7-0,0	-16,7-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	78,9 (27,13)	91,7 (16,67)	81,2 (25,77)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	83,3-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	4,4 (29,86)	-8,3 (16,67)	1,8 (27,72)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-33,3	-16,7-0,0	-16,7-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	69,7 (28,69)	100,0 (0,00)	74,4 (28,56)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0	100,0-100,0	50,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	-8,3 (29,66)	0,0 (0,00)	-6,9 (27,02)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0	0,0-0,0	-16,7-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	90,0 (14,91)	100,0 (0,00)	92,9 (13,11)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	100,0-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	3,3 (29,81)	0,0 (0,00)	2,4 (24,40)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	83,3 (23,57)	100,0 (-)	88,9 (19,25)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	33,3 (23,57)	0,0 (-)	22,2 (25,46)
Median (min; max)	33,3 (16,7; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	16,7-50,0	0,0-0,0	0,0-50,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	100,0 (-)	-	100,0 (-)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)	-	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0	-	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	50,0 (-)	-	50,0 (-)
Median (min; max)	50,0 (50,0; 50,0)	-	50,0 (50,0; 50,0)
Q1-Q3	50,0-50,0	-	50,0-50,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	50,0 (36,00)	46,7 (33,15)	48,0 (33,27)
Median (min; max)	50,0 (0,0; 100,0)	66,7 (0,0; 83,3)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	16,7-83,3	0,0-66,7	16,7-66,7

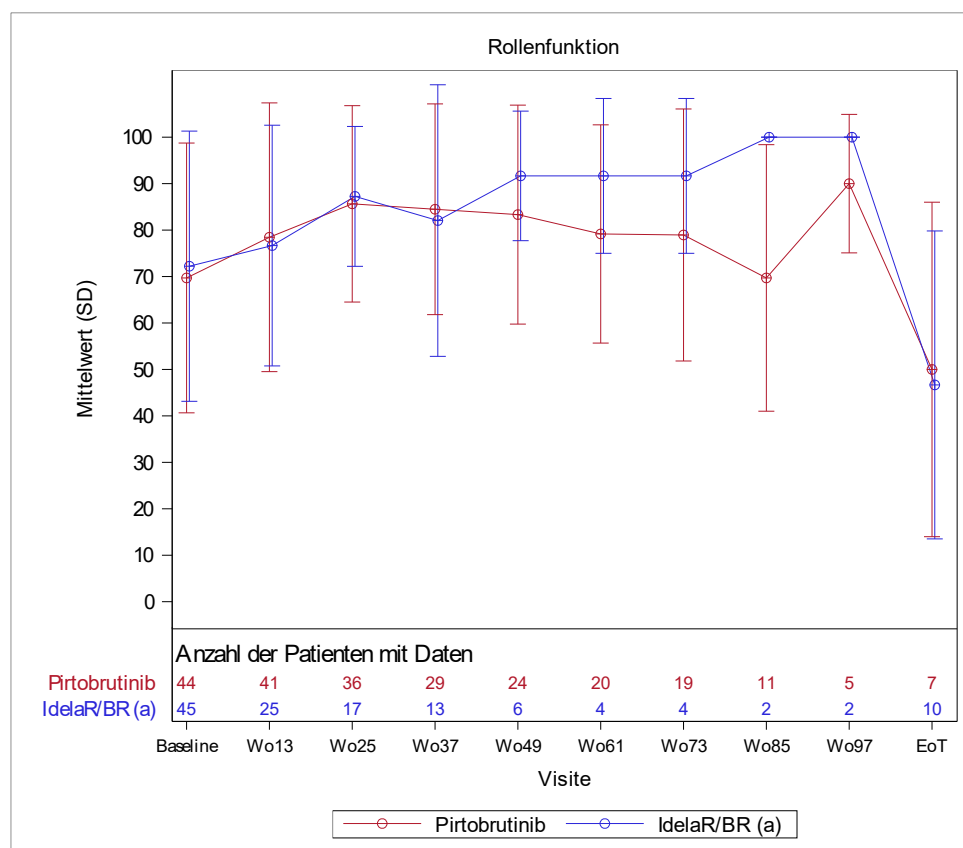
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	0,0 (49,44)	-20,8 (26,35)	-11,9 (37,80)
Median (min; max)	-8,3 (-50,0; 66,7)	-25,0 (-66,7; 16,7)	-16,7 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-50,0-50,0	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	44,4 (19,25)	83,3 (-)	54,2 (25,00)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 66,7)	83,3 (83,3; 83,3)	50,0 (33,3; 83,3)
Q1-Q3	33,3-66,7	83,3-83,3	33,3-75,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	-8,3 (11,79)	-	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)	-	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-	-16,7-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30rfsm_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 46.1: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30rflp_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 47: Zusammenfassende Statistik der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Soziale Funktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	79,9 (22,03)	73,7 (29,19)	76,8 (25,94)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (10)	25 (13)	66 (23)
Mittelwert (SD)	80,5 (25,79)	80,0 (22,57)	80,3 (24,44)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)	91,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	4,7 (22,09)	-4,2 (27,91)	0,9 (24,91)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)	0,0 (-100,0; 50,0)	0,0 (-100,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-8,3	0,0-16,7
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (5)	17 (8)	53 (13)
Mittelwert (SD)	85,6 (23,62)	88,2 (15,33)	86,5 (21,20)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	5,7 (26,83)	5,2 (22,54)	5,6 (25,13)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (9)	13 (5)	42 (14)
Mittelwert (SD)	88,5 (20,94)	88,5 (17,19)	88,5 (19,65)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	83,3-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	8,7 (23,50)	7,6 (17,26)	8,3 (21,42)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)	0,0 (-16,7; 50,0)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	6 (3)	30 (13)
Mittelwert (SD)	83,3 (23,57)	97,2 (6,80)	86,1 (21,92)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	3,5 (23,29)	3,3 (18,26)	3,5 (21,97)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-0,0	0,0-8,3
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)
Mittelwert (SD)	85,0 (23,51)	87,5 (15,96)	85,4 (22,15)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	75,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	5,6 (24,12)	-12,5 (15,96)	1,8 (23,50)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	-8,3 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	-25,0-0,0	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	76,3 (34,83)	91,7 (9,62)	79,0 (32,26)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)	91,7 (83,3; 100,0)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	83,3-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-4,4 (29,19)	-8,3 (9,62)	-5,3 (26,09)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)	-8,3 (-16,7; 0,0)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-16,7-0,0	-16,7-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	75,8 (25,13)	100,0 (0,00)	79,5 (24,68)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)
Mittelwert (SD)	0,0 (28,33)	0,0 (0,00)	0,0 (25,62)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-0,0	0,0-8,3
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	90,0 (14,91)	100,0 (0,00)	92,9 (13,11)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	100,0-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-3,3 (18,26)	0,0 (0,00)	-2,4 (15,00)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	91,7 (11,79)	100,0 (-)	94,4 (9,62)
Median (min; max)	91,7 (83,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	100,0-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	25,0 (35,36)	0,0 (-)	16,7 (28,87)
Median (min; max)	25,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-50,0	0,0-0,0	0,0-50,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	100,0 (-)	-	100,0 (-)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)	-	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0	-	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (32)	10 (44)	17 (76)
Mittelwert (SD)	69,0 (24,40)	58,3 (35,36)	62,7 (30,92)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)	58,3 (0,0; 100,0)	66,7 (0,0; 100,0)

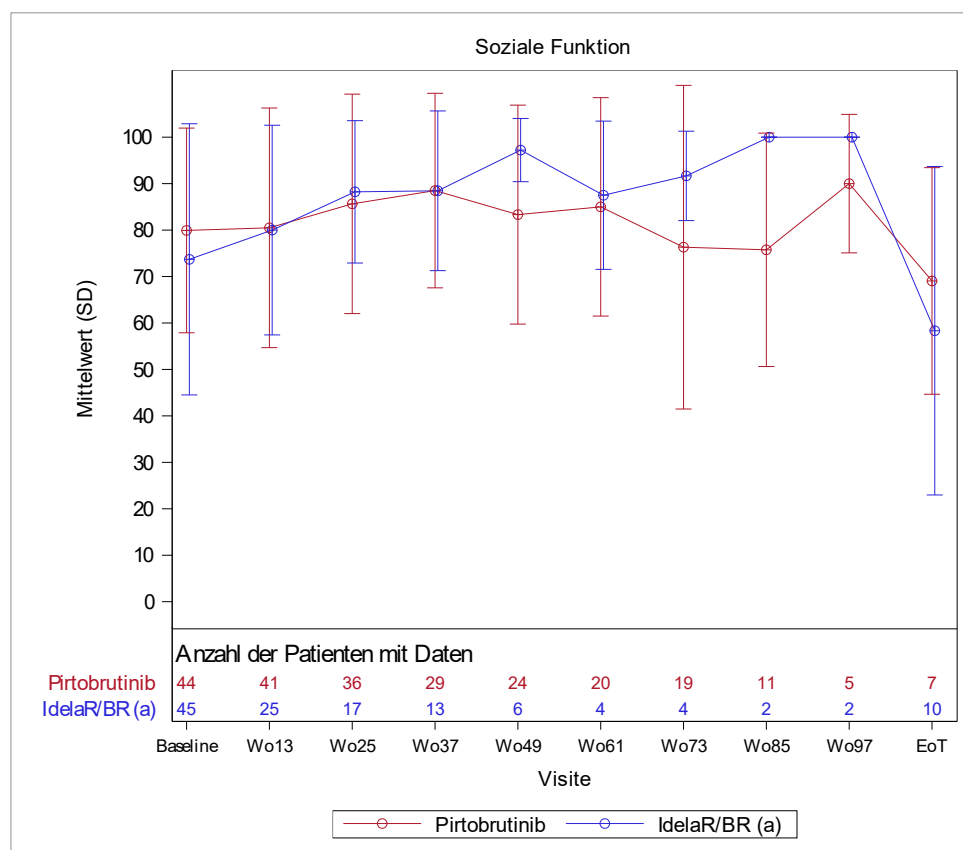
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	50,0-100,0	33,3-100,0	50,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (33)	8 (46)	14 (79)
Mittelwert (SD)	2,8 (16,39)	-14,6 (37,20)	-7,1 (30,46)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)	-25,0 (-50,0; 33,3)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-50,0-25,0	-33,3-16,7
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (11)	1 (26)	4 (37)
Mittelwert (SD)	44,4 (34,69)	66,7 (-)	50,0 (30,43)
Median (min; max)	33,3 (16,7; 83,3)	66,7 (66,7; 66,7)	50,0 (16,7; 83,3)
Q1-Q3	16,7-83,3	66,7-66,7	25,0-75,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (12)	0 (27)	2 (39)
Mittelwert (SD)	8,3 (11,79)	-	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)	-	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	-	0,0-16,7
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30sfsm_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 47.1: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30sflp_ittb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 58: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Körperliche Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Körperliche Funktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (15)	45 (11)	89 (26)
Mittelwert (SD)	75,9 (24,66)	70,4 (21,30)	73,1 (23,06)
Median (min; max)	86,7 (6,7; 100,0)	73,3 (26,7; 100,0)	80,0 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-93,3	46,7-86,7	53,3-93,3
Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	45 (11)	37 (12)	82 (23)
Mittelwert (SD)	79,0 (23,22)	81,3 (18,31)	80,0 (21,06)
Median (min; max)	80,0 (6,7; 100,0)	86,7 (46,7; 100,0)	83,3 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	73,3-100,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	39 (17)	30 (19)	69 (36)
Mittelwert (SD)	5,0 (13,48)	10,9 (13,62)	7,5 (13,76)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 46,7)	6,7 (-13,3; 46,7)	6,7 (-20,0; 46,7)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-20,0	0,0-13,3
Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	40 (15)	35 (12)	75 (27)
Mittelwert (SD)	85,5 (15,61)	83,2 (19,29)	84,4 (17,34)
Median (min; max)	86,7 (40,0; 100,0)	86,7 (20,0; 100,0)	86,7 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	73,3-100,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (23)	31 (16)	63 (39)
Mittelwert (SD)	8,3 (18,16)	9,2 (18,43)	8,8 (18,15)
Median (min; max)	3,3 (-20,0; 66,7)	6,7 (-33,3; 73,3)	6,7 (-33,3; 73,3)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-20,0	0,0-13,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (7)	26 (12)	70 (19)
Mittelwert (SD)	78,8 (23,81)	75,4 (21,06)	77,5 (22,73)
Median (min; max)	86,7 (6,7; 100,0)	80,0 (20,0; 100,0)	86,7 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-93,3	66,7-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (19)	24 (14)	56 (33)
Mittelwert (SD)	5,0 (20,81)	4,7 (16,15)	4,9 (18,79)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	6,7 (-73,3; 53,3)	6,7 (-26,7; 40,0)	6,7 (-73,3; 53,3)
Q1-Q3	0,0-13,3	-6,7-10,0	0,0-13,3
Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	34 (12)	26 (5)	60 (17)
Mittelwert (SD)	84,3 (18,85)	83,8 (13,75)	84,1 (16,70)
Median (min; max)	86,7 (33,3; 100,0)	86,7 (46,7; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (21)	23 (8)	48 (29)
Mittelwert (SD)	10,1 (14,29)	13,0 (16,75)	11,5 (15,42)
Median (min; max)	6,7 (-6,7; 46,7)	6,7 (-6,7; 53,3)	6,7 (-6,7; 53,3)
Q1-Q3	0,0-20,0	0,0-26,7	0,0-20,0
Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	33 (11)	22 (8)	55 (19)
Mittelwert (SD)	84,0 (19,72)	84,2 (14,91)	84,1 (17,80)
Median (min; max)	86,7 (26,7; 100,0)	86,7 (46,7; 100,0)	86,7 (26,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (19)	19 (11)	44 (30)
Mittelwert (SD)	6,9 (13,81)	11,9 (21,38)	9,1 (17,44)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 53,3)	6,7 (-40,0; 60,0)	6,7 (-40,0; 60,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-26,7	0,0-16,7
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (4)	17 (8)	54 (12)
Mittelwert (SD)	85,4 (17,42)	85,5 (12,30)	85,4 (15,86)
Median (min; max)	93,3 (20,0; 100,0)	86,7 (60,0; 100,0)	86,7 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (12)	16 (9)	45 (21)
Mittelwert (SD)	6,0 (12,39)	13,3 (22,97)	8,6 (17,03)
Median (min; max)	6,7 (-20,0; 40,0)	6,7 (-26,7; 60,0)	6,7 (-26,7; 60,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-26,7	0,0-20,0
Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (10)	13 (10)	44 (20)
Mittelwert (SD)	86,5 (18,34)	88,7 (11,98)	87,1 (16,61)
Median (min; max)	93,3 (33,3; 100,0)	93,3 (66,7; 100,0)	93,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 29			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (18)	12 (11)	35 (29)
Mittelwert (SD)	7,2 (13,47)	16,7 (16,94)	10,5 (15,19)
Median (min; max)	6,7 (-33,3; 26,7)	10,0 (0,0; 46,7)	6,7 (-33,3; 46,7)
Q1-Q3	0,0-20,0	3,3-33,3	0,0-20,0
Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (14)	10 (11)	35 (25)
Mittelwert (SD)	88,8 (11,98)	81,3 (20,56)	86,7 (14,99)
Median (min; max)	86,7 (53,3; 100,0)	90,0 (40,0; 100,0)	86,7 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	66,7-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (18)	8 (13)	29 (31)
Mittelwert (SD)	3,2 (13,10)	7,5 (20,30)	4,4 (15,15)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 20,0)	6,7 (-26,7; 40,0)	0,0 (-33,3; 40,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	-3,3-20,0	0,0-13,3
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (8)	13 (5)	43 (13)
Mittelwert (SD)	85,1 (16,67)	81,5 (18,08)	84,0 (16,97)
Median (min; max)	86,7 (26,7; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)	86,7 (26,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-86,7	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (15)	11 (7)	34 (22)
Mittelwert (SD)	4,9 (14,80)	11,5 (15,52)	7,1 (15,13)
Median (min; max)	6,7 (-33,3; 33,3)	6,7 (-6,7; 40,0)	6,7 (-33,3; 40,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-26,7	0,0-20,0
Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (12)	6 (7)	31 (19)
Mittelwert (SD)	83,5 (16,46)	87,8 (12,94)	84,3 (15,73)
Median (min; max)	86,7 (33,3; 100,0)	90,0 (66,7; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (19)	6 (7)	24 (26)
Mittelwert (SD)	5,2 (10,62)	10,0 (9,19)	6,4 (10,31)
Median (min; max)	3,3 (-20,0; 26,7)	6,7 (0,0; 26,7)	6,7 (-20,0; 26,7)
Q1-Q3	0,0-13,3	6,7-13,3	0,0-13,3
Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (13)	4 (6)	27 (19)
Mittelwert (SD)	84,9 (17,43)	83,3 (15,87)	84,7 (16,93)
Median (min; max)	86,7 (33,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	80,0-100,0	70,0-96,7	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (18)	4 (6)	22 (24)
Mittelwert (SD)	3,0 (11,93)	11,7 (10,00)	4,5 (11,89)
Median (min; max)	3,3 (-33,3; 20,0)	6,7 (6,7; 26,7)	6,7 (-33,3; 26,7)
Q1-Q3	0,0-6,7	6,7-16,7	0,0-6,7
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (9)	6 (3)	31 (12)
Mittelwert (SD)	86,4 (17,90)	91,1 (10,04)	87,3 (16,63)
Median (min; max)	93,3 (33,3; 100,0)	93,3 (80,0; 100,0)	93,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0	80,0-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (4)	24 (19)
Mittelwert (SD)	3,5 (10,74)	4,0 (7,60)	3,6 (10,02)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 20,0)	6,7 (-6,7; 13,3)	0,0 (-20,0; 20,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-6,7	0,0-10,0
Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	22 (12)	4 (5)	26 (17)
Mittelwert (SD)	83,9 (19,37)	90,0 (12,77)	84,9 (18,43)
Median (min; max)	86,7 (33,3; 100,0)	93,3 (73,3; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (16)	4 (5)	22 (21)
Mittelwert (SD)	0,0 (13,53)	5,0 (3,33)	0,9 (12,39)
Median (min; max)	0,0 (-40,0; 20,0)	6,7 (0,0; 6,7)	0,0 (-40,0; 20,0)
Q1-Q3	0,0-6,7	3,3-6,7	0,0-6,7
Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (10)	4 (5)	24 (15)
Mittelwert (SD)	83,3 (19,65)	91,7 (6,38)	84,7 (18,28)
Median (min; max)	90,0 (33,3; 100,0)	90,0 (86,7; 100,0)	90,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	70,0-100,0	86,7-96,7	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (15)	4 (5)	19 (20)
Mittelwert (SD)	0,4 (17,36)	3,3 (3,85)	1,1 (15,44)
Median (min; max)	0,0 (-40,0; 26,7)	3,3 (0,0; 6,7)	0,0 (-40,0; 26,7)
Q1-Q3	0,0-6,7	0,0-6,7	0,0-6,7
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (8)	4 (1)	24 (9)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Mittelwert (SD)	83,0 (23,24)	83,3 (8,61)	83,1 (21,35)
Median (min; max)	93,3 (26,7; 100,0)	83,3 (73,3; 93,3)	90,0 (26,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	76,7-90,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (13)	4 (1)	19 (14)
Mittelwert (SD)	0,9 (19,00)	3,3 (12,77)	1,4 (17,58)
Median (min; max)	0,0 (-60,0; 26,7)	6,7 (-13,3; 13,3)	0,0 (-60,0; 26,7)
Q1-Q3	0,0-6,7	-6,7-13,3	0,0-13,3
Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (8)	1 (3)	20 (11)
Mittelwert (SD)	80,7 (25,03)	80,0 (-)	80,7 (24,37)
Median (min; max)	86,7 (20,0; 100,0)	80,0 (80,0; 80,0)	86,7 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	80,0-80,0	70,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (12)	1 (3)	16 (15)
Mittelwert (SD)	-1,8 (14,58)	-6,7 (-)	-2,1 (14,14)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 20,0)	-6,7 (-6,7; -6,7)	0,0 (-33,3; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7	-6,7--6,7	-6,7-3,3
Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	16 (8)	1 (3)	17 (11)
Mittelwert (SD)	85,0 (18,14)	80,0 (-)	84,7 (17,60)
Median (min; max)	86,7 (33,3; 100,0)	80,0 (80,0; 80,0)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	76,7-100,0	80,0-80,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (12)	1 (3)	13 (15)
Mittelwert (SD)	1,7 (11,06)	-6,7 (-)	1,0 (10,83)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 20,0)	-6,7 (-6,7; -6,7)	0,0 (-20,0; 20,0)
Q1-Q3	0,0-10,0	-6,7--6,7	0,0-6,7
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (5)	4 (0)	23 (5)
Mittelwert (SD)	76,5 (27,88)	76,7 (15,87)	76,5 (25,89)
Median (min; max)	86,7 (0,0; 100,0)	83,3 (53,3; 86,7)	86,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	60,0-100,0	66,7-86,7	60,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	15 (9)	4 (0)	19 (9)
Mittelwert (SD)	-4,9 (20,07)	-5,0 (6,38)	-4,9 (17,89)
Median (min; max)	0,0 (-60,0; 20,0)	-3,3 (-13,3; 0,0)	0,0 (-60,0; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7	-10,0-0,0	-6,7-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (7)	3 (1)	16 (8)
Mittelwert (SD)	84,1 (21,00)	82,2 (3,85)	83,8 (18,85)
Median (min; max)	93,3 (33,3; 100,0)	80,0 (80,0; 86,7)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-86,7	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (8)	3 (1)	15 (9)
Mittelwert (SD)	2,8 (11,53)	2,2 (10,18)	2,7 (10,93)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 26,7)	0,0 (-6,7; 13,3)	0,0 (-20,0; 26,7)
Q1-Q3	0,0-10,0	-6,7-13,3	0,0-13,3
Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (8)	2 (1)	10 (9)
Mittelwert (SD)	91,7 (10,54)	83,3 (4,71)	90,0 (10,06)
Median (min; max)	96,7 (73,3; 100,0)	83,3 (80,0; 86,7)	90,0 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	80,0-86,7	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (9)	2 (1)	9 (10)
Mittelwert (SD)	2,9 (12,68)	6,7 (9,43)	3,7 (11,60)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 20,0)	6,7 (0,0; 13,3)	0,0 (-13,3; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-20,0	0,0-13,3	0,0-13,3
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	2 (0)	13 (4)
Mittelwert (SD)	80,0 (20,66)	83,3 (4,71)	80,5 (18,95)
Median (min; max)	80,0 (33,3; 100,0)	83,3 (80,0; 86,7)	80,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	80,0-86,7	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	2 (0)	12 (5)
Mittelwert (SD)	-2,7 (13,03)	-3,3 (4,71)	-2,8 (11,88)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 20,0)	-3,3 (-6,7; 0,0)	0,0 (-20,0; 20,0)
Q1-Q3	-13,3-0,0	-6,7-0,0	-10,0-0,0
Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (5)	1 (1)	8 (6)
Mittelwert (SD)	84,8 (16,20)	93,3 (-)	85,8 (15,30)
Median (min; max)	86,7 (60,0; 100,0)	93,3 (93,3; 93,3)	90,0 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	93,3-93,3	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (5)	1 (1)	8 (6)
Mittelwert (SD)	-1,9 (14,25)	6,7 (-)	-0,8 (13,54)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 13,3)	6,7 (6,7; 6,7)	0,0 (-26,7; 13,3)
Q1-Q3	-13,3-13,3	6,7-6,7	-6,7-10,0
Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (1)	8 (4)
Mittelwert (SD)	93,3 (8,61)	93,3 (-)	93,3 (7,97)
Median (min; max)	100,0 (80,0; 100,0)	93,3 (93,3; 93,3)	96,7 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0	93,3-93,3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (4)	1 (1)	7 (5)
Mittelwert (SD)	1,1 (6,55)	6,7 (-)	1,9 (6,34)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 13,3)	6,7 (6,7; 6,7)	0,0 (-6,7; 13,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	6,7-6,7	0,0-6,7
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	92,0 (11,93)	86,7 (0,00)	90,5 (10,08)
Median (min; max)	100,0 (73,3; 100,0)	86,7 (86,7; 86,7)	86,7 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0	86,7-86,7	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (4)	2 (0)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-2,7 (14,61)	0,0 (0,00)	-1,9 (12,00)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 13,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-26,7; 13,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (1)	2 (0)	7 (1)
Mittelwert (SD)	93,3 (9,43)	90,0 (4,71)	92,4 (8,10)
Median (min; max)	100,0 (80,0; 100,0)	90,0 (86,7; 93,3)	93,3 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0	86,7-93,3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (1)	2 (0)	7 (1)
Mittelwert (SD)	-1,3 (2,98)	3,3 (4,71)	0,0 (3,85)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 0,0)	3,3 (0,0; 6,7)	0,0 (-6,7; 6,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-6,7	0,0-0,0
Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (2)	1 (1)	5 (3)
Mittelwert (SD)	93,3 (13,33)	86,7 (-)	92,0 (11,93)
Median (min; max)	100,0 (73,3; 100,0)	86,7 (86,7; 86,7)	100,0 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0	86,7-86,7	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 105			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (2)	1 (1)	5 (3)
Mittelwert (SD)	-6,7 (13,33)	0,0 (-)	-5,3 (11,93)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-26,7; 0,0)
Q1-Q3	-13,3-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	86,7 (18,86)	93,3 (-)	88,9 (13,88)
Median (min; max)	86,7 (73,3; 100,0)	93,3 (93,3; 93,3)	93,3 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	93,3-93,3	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (1)	3 (2)
Mittelwert (SD)	-6,7 (9,43)	6,7 (-)	-2,2 (10,18)
Median (min; max)	-6,7 (-13,3; 0,0)	6,7 (6,7; 6,7)	0,0 (-13,3; 6,7)
Q1-Q3	-13,3-0,0	6,7-6,7	-13,3-6,7
Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (0)	0 (1)	2 (1)
Mittelwert (SD)	80,0 (28,28)	-	80,0 (28,28)
Median (min; max)	80,0 (60,0; 100,0)	-	80,0 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	60,0-100,0	-	60,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (0)	0 (1)	2 (1)
Mittelwert (SD)	-13,3 (18,86)	-	-13,3 (18,86)
Median (min; max)	-13,3 (-26,7; 0,0)	-	-13,3 (-26,7; 0,0)
Q1-Q3	-26,7-0,0	-	-26,7-0,0
Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	0 (1)	1 (2)
Mittelwert (SD)	100,0 (-)	-	100,0 (-)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)	-	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0	-	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	0 (1)	1 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	100,0 (-)	-	100,0 (-)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)	-	100,0 (100,0; 100,0)

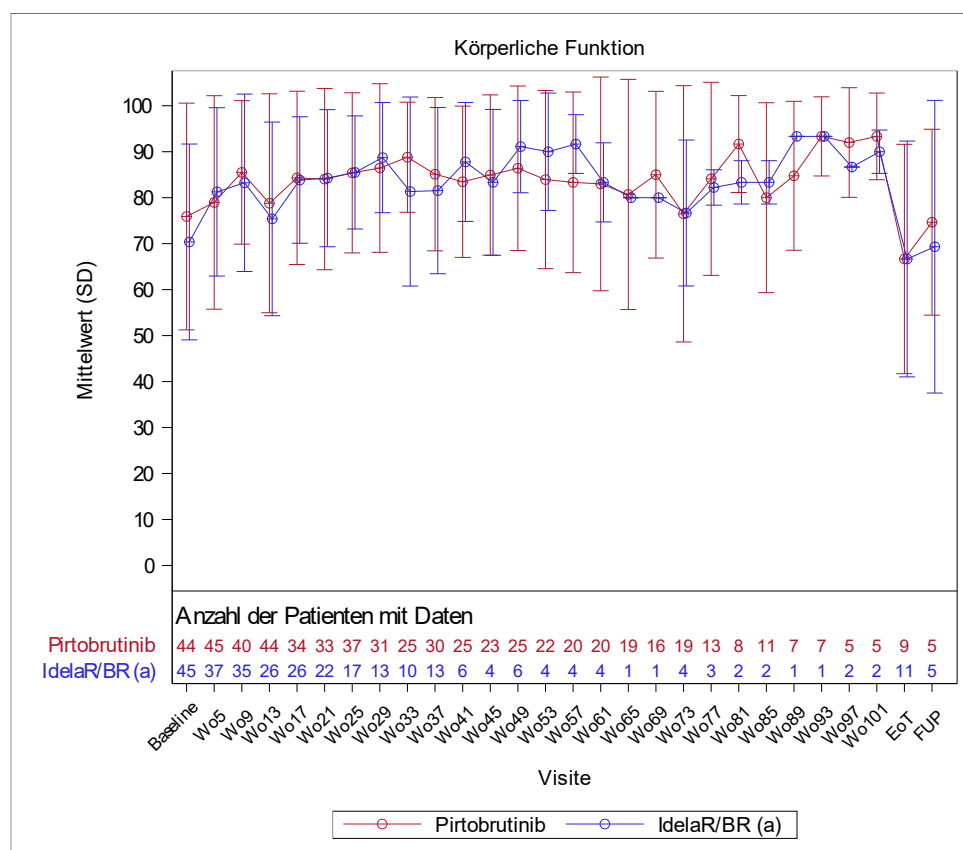
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=60)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=62)	Gesamt (N=122)
Q1-Q3	100,0-100,0	-	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (30)	11 (43)	20 (73)
Mittelwert (SD)	66,7 (24,94)	66,7 (25,65)	66,7 (24,66)
Median (min; max)	73,3 (13,3; 93,3)	73,3 (20,0; 100,0)	73,3 (13,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-80,0	40,0-86,7	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (31)	9 (45)	17 (76)
Mittelwert (SD)	0,0 (20,16)	3,0 (19,18)	1,6 (19,08)
Median (min; max)	-3,3 (-20,0; 40,0)	0,0 (-20,0; 26,7)	0,0 (-20,0; 40,0)
Q1-Q3	-16,7-10,0	-13,3-20,0	-13,3-13,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (9)	5 (22)	10 (31)
Mittelwert (SD)	74,7 (20,22)	69,3 (31,83)	72,0 (25,30)
Median (min; max)	73,3 (46,7; 100,0)	73,3 (20,0; 100,0)	73,3 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-86,7	60,0-93,3	60,0-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	4 (10)	4 (23)	8 (33)
Mittelwert (SD)	-1,7 (10,00)	11,7 (40,87)	5,0 (28,45)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 6,7)	10,0 (-26,7; 53,3)	0,0 (-26,7; 53,3)
Q1-Q3	-10,0-6,7	-23,3-46,7	-16,7-23,3
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ilpfsm_ittb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 58.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Körperliche Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

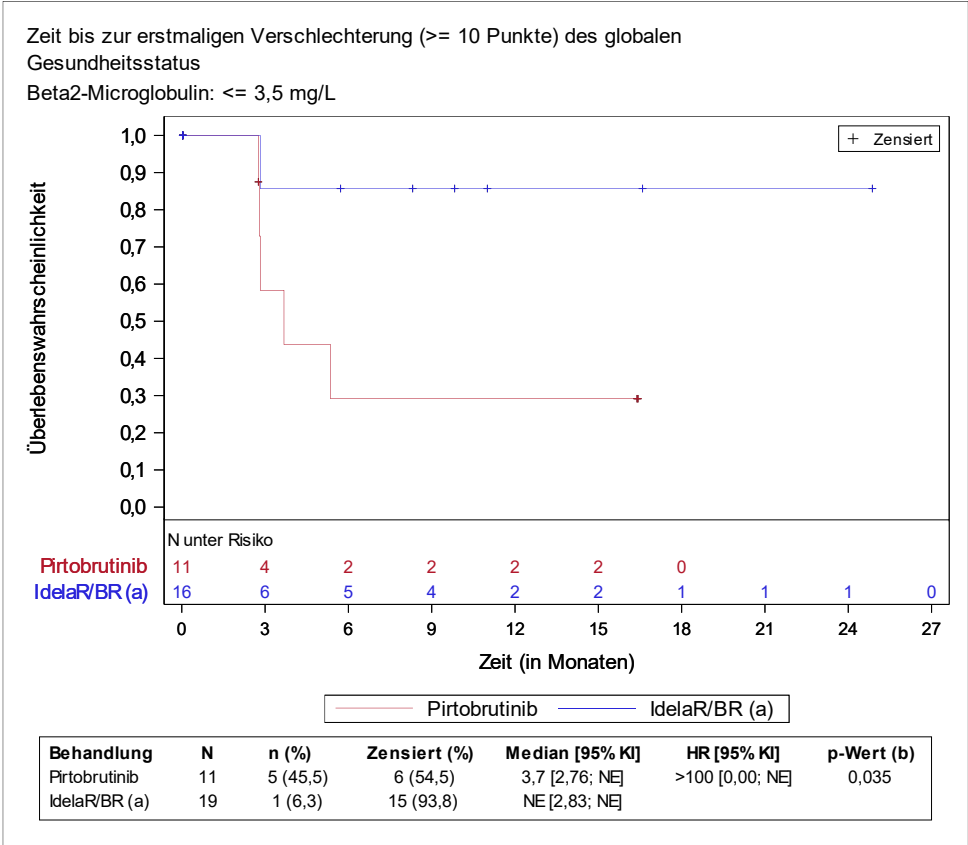
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ilpfp_itb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Anhang 4-G1.6.3: Ergänzende Subgruppenanalysen

Anhang 4-G1.6.4: Kaplan-Meier Plots Subgruppen

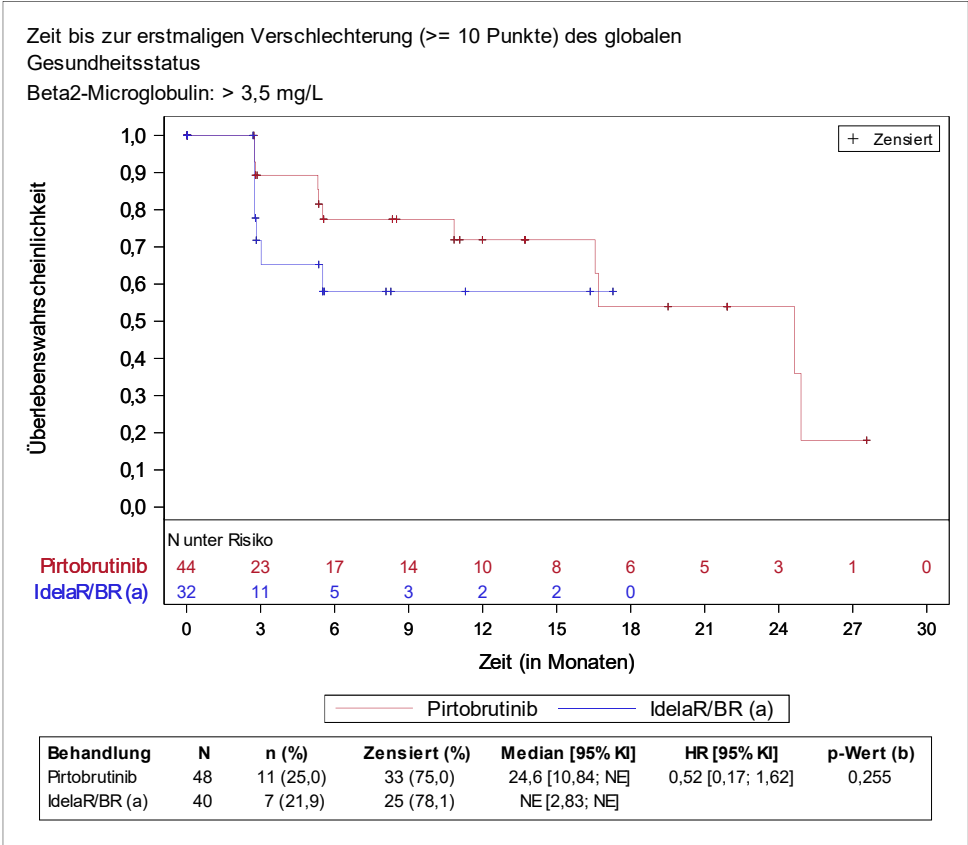
Abbildung 77.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: ≤ 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwgh10p_sub_b2micg1_ittb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

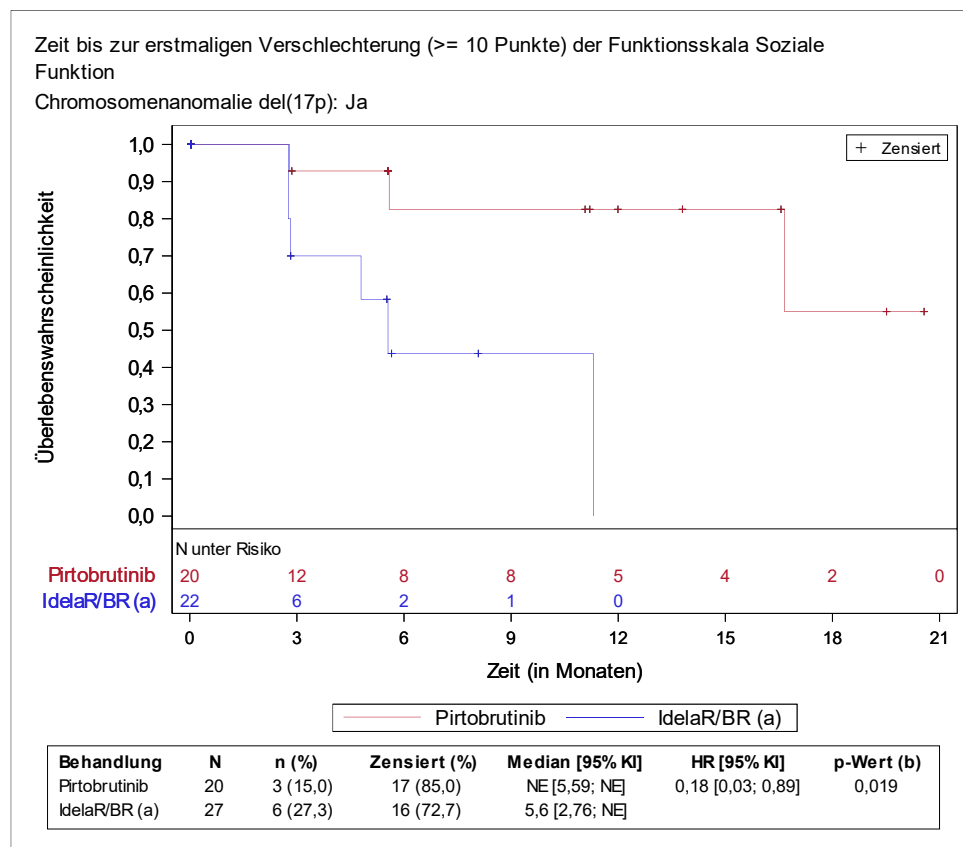
Abbildung 77.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: > 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwgh10p_sub_b2micg2_itb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 78.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion, Subgruppenanalyse für Chromosomenanomalie del(17p): Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

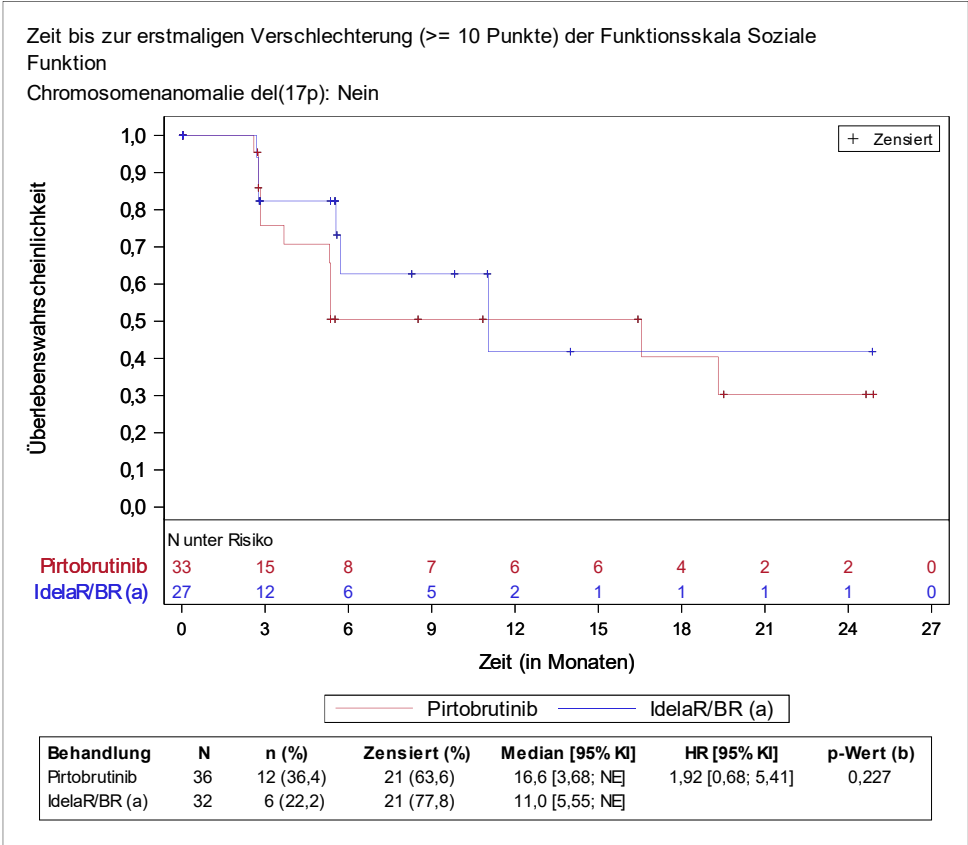
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_sub_p17dp1_itb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 06:12

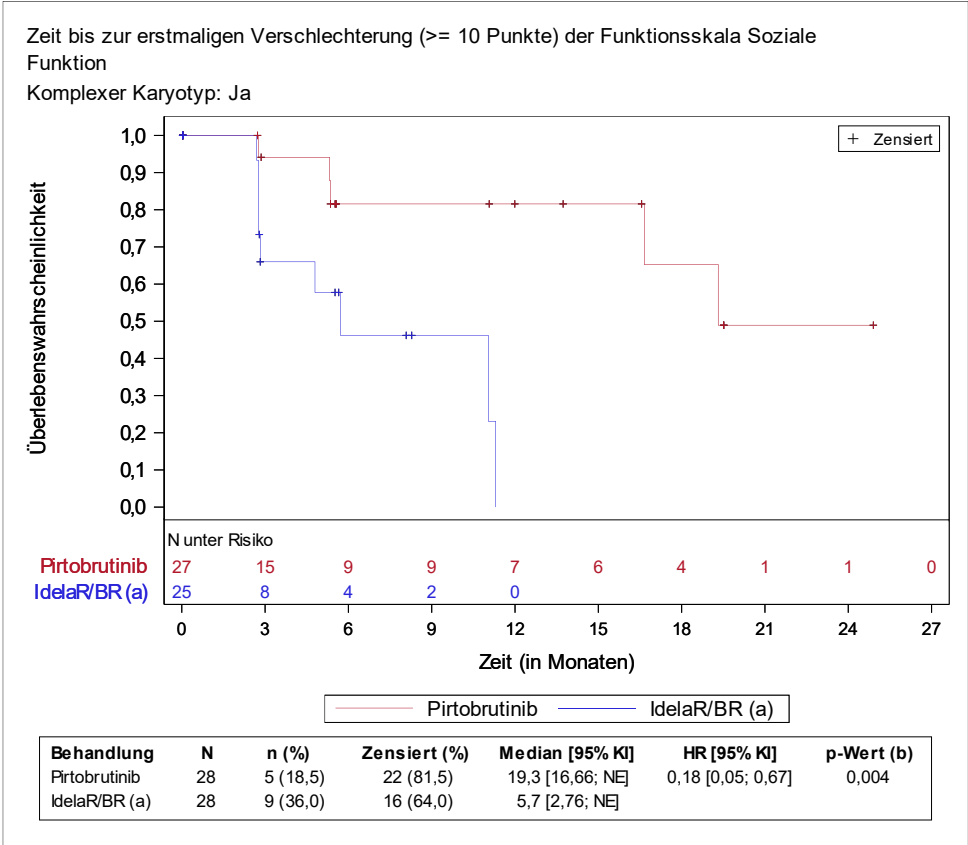
Abbildung 78.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion, Subgruppenanalyse für Chromosomenanomalie del(17p): Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_sub_p17dp2_itb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

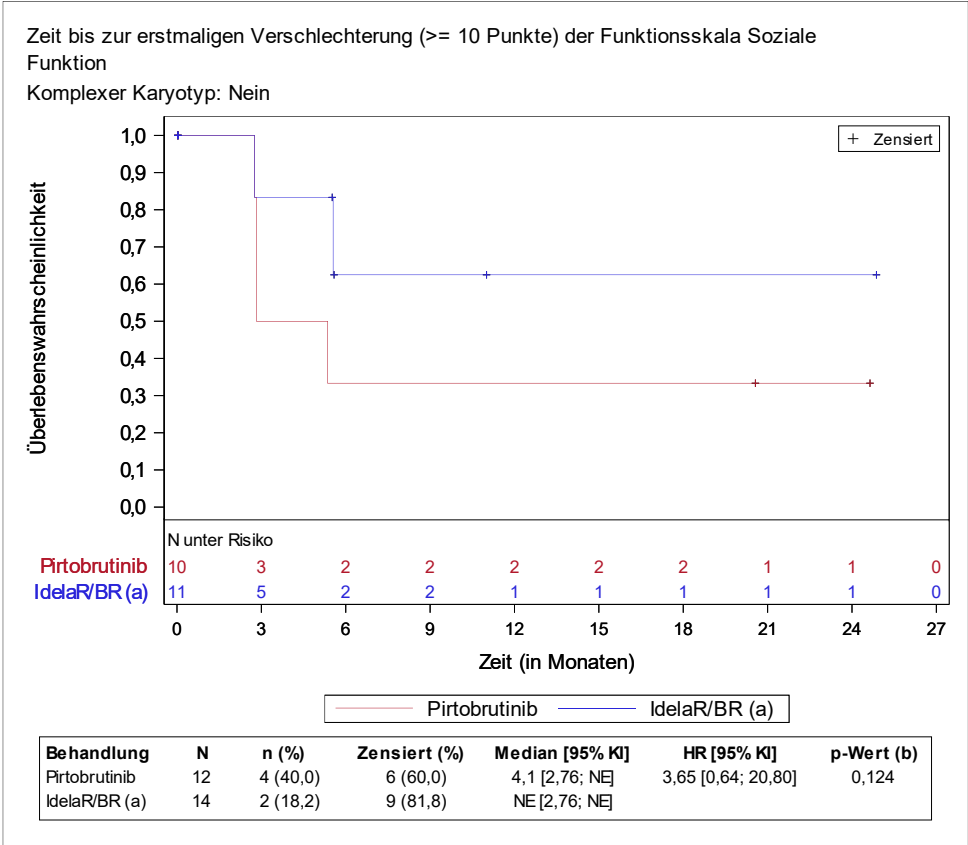
Abbildung 78.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion, Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_sub_karyoty1_ittb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 78.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion, Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_sub_karyoty2_ittb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 06:12

Anhang 4-G1.6.5: Nicht interagierende Subgruppen

Tabelle 110: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,669)					
< 65 Jahre	6/22 (27,3)	NE [5,32; NE]	5/23 (21,7)	16,6 [2,76; NE]	0,76 [0,22; 2,67] 0,660
≥ 65 Jahre	11/34 (32,4)	14,6 [7,49; NE]	4/31 (12,9)	14,0 [4,86; NE]	0,91 [0,26; 3,17] 0,881
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,717)					
Männlich	13/40 (32,5)	14,6 [7,49; NE]	6/38 (15,8)	16,4 [4,86; NE]	1,17 [0,43; 3,18] 0,776
Weiblich	4/16 (25,0)	21,3 [11,14; NE]	3/16 (18,8)	16,6 [1,87; NE]	0,53 [0,08; 3,30] 0,487
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,172)					
Europa	12/38 (31,6)	12,0 [5,32; NE]	5/32 (15,6)	16,6 [16,36; NE]	1,77 [0,56; 5,63] 0,337
Andere	5/18 (27,8)	21,3 [7,49; NE]	4/22 (18,2)	14,0 [2,76; NE]	0,29 [0,05; 1,69] 0,146
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,958)					
0-II	6/22 (27,3)	21,3 [7,49; NE]	4/25 (16,0)	16,6 [2,76; NE]	0,77 [0,20; 2,95] 0,701
III-IV	9/30 (30,0)	14,6 [5,36; NE]	5/28 (17,9)	14,0 [4,86; NE]	0,84 [0,24; 2,86] 0,771
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,974)					
0	7/22 (31,8)	19,5 [2,83; NE]	2/18 (11,1)	NE [1,87; NE]	1,81 [0,34; 9,61] 0,474
1-2	10/34 (29,4)	14,6 [11,14; NE]	7/36 (19,4)	16,4 [14,00; NE]	1,00 [0,35; 2,85] 0,994
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,465)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [0,92; NE]	2/11 (18,2)	14,0 [1,87; NE]	0,80 [0,11; 5,68] 0,819

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	4/16 (25,0)	21,3 [2,83; NE]	1/6 (16,7)	4,9 [NE; NE]	0,33 [0,03; 3,78] 0,353
≥ 4	11/30 (36,7)	12,0 [5,36; NE]	6/37 (16,2)	16,6 [16,36; NE]	1,31 [0,46; 3,74] 0,628
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,433)					
Ja	2/8 (25,0)	NE [0,95; NE]	1/7 (14,3)	NE [1,87; NE]	0,78 [0,07; 9,06] 0,845
Nein	15/48 (31,3)	19,5 [11,14; NE]	8/47 (17,0)	16,4 [14,00; NE]	1,02 [0,41; 2,50] 0,973
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,743)					
Krankheitsprogress	11/40 (27,5)	19,5 [11,14; NE]	7/43 (16,3)	16,6 [16,36; NE]	0,95 [0,35; 2,59] 0,906
Toxizität	3/7 (42,9)	13,3 [2,83; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Andere	3/9 (33,3)	NE [0,92; NE]	2/5 (40,0)	14,0 [1,87; NE]	0,50 [0,07; 3,71] 0,482
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,481)					
< 5 cm	11/31 (35,5)	21,3 [5,32; NE]	5/21 (23,8)	16,4 [4,86; NE]	0,97 [0,33; 2,91] 0,954
≥ 5 cm	6/23 (26,1)	12,0 [7,49; NE]	4/31 (12,9)	14,0 [14,00; NE]	1,24 [0,29; 5,41] 0,772
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,081)					
≤ 3,5 mg/L	5/11 (45,5)	21,3 [0,92; NE]	1/16 (6,3)	NE [16,59; NE]	>100 [0,00; NE] 0,054
> 3,5 mg/L	12/44 (27,3)	19,5 [11,14; NE]	8/35 (22,9)	14,0 [4,86; NE]	0,54 [0,20; 1,48] 0,221
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,892)					
Ja	5/20 (25,0)	NE [2,83; NE]	3/24 (12,5)	16,6 [2,76; NE]	1,88 [0,35; 9,99] 0,450
Nein	12/33 (36,4)	19,5 [5,36; NE]	6/28 (21,4)	16,4 [4,86; NE]	1,12 [0,39; 3,19] 0,840
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,729)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	5/10 (50,0)	14,6 [1,87; NE]	2/8 (25,0)	NE [1,87; NE]	1,00 [0,18; 5,64] 0,991
Nein	12/43 (27,9)	19,5 [11,14; NE]	7/43 (16,3)	16,4 [14,00; NE]	0,88 [0,33; 2,36] 0,780
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,957)					
Ja	10/27 (37,0)	19,5 [2,83; NE]	5/26 (19,2)	16,6 [2,76; NE]	1,04 [0,33; 3,25] 0,947
Nein	4/10 (40,0)	14,6 [0,95; NE]	3/12 (25,0)	16,4 [1,87; NE]	0,97 [0,19; 4,98] 0,975
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,424)					
Ja	5/22 (22,7)	NE [11,14; NE]	2/14 (14,3)	16,6 [14,00; NE]	1,52 [0,28; 8,19] 0,627
Nein	9/29 (31,0)	19,5 [7,49; NE]	7/37 (18,9)	16,4 [4,86; NE]	0,58 [0,19; 1,80] 0,339
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwilpf10p_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 114: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,937)					
< 65 Jahre	6/22 (27,3)	24,6 [5,32; NE]	5/23 (21,7)	NE [3,02; NE]	0,81 [0,24; 2,78] 0,738
≥ 65 Jahre	10/34 (29,4)	16,7 [5,36; NE]	4/28 (14,3)	NE [2,76; NE]	1,07 [0,32; 3,61] 0,841
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,926)					
Männlich	12/40 (30,0)	24,6 [5,36; NE]	5/35 (14,3)	NE [2,76; NE]	1,24 [0,42; 3,65] 0,667
Weiblich	4/16 (25,0)	16,6 [2,79; NE]	4/16 (25,0)	NE [2,83; NE]	0,81 [0,18; 3,75] 0,820
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,173)					
Europa	12/38 (31,6)	10,8 [5,32; NE]	6/30 (20,0)	NE [3,02; NE]	1,67 [0,61; 4,61] 0,330
Andere	4/18 (22,2)	24,6 [16,69; NE]	3/21 (14,3)	NE [2,76; NE]	0,19 [0,02; 1,98] 0,130
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,438)					
0-II	9/22 (40,9)	16,7 [5,36; NE]	3/25 (12,0)	NE [2,76; NE]	1,36 [0,34; 5,47] 0,659
III-IV	6/30 (20,0)	NE [5,32; NE]	6/25 (24,0)	NE [2,83; NE]	0,83 [0,26; 2,66] 0,789
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,775)					
0	6/22 (27,3)	24,6 [5,36; NE]	2/16 (12,5)	NE [4,80; NE]	2,09 [0,35; 12,29] 0,430
1-2	10/34 (29,4)	16,6 [5,32; NE]	7/35 (20,0)	NE [2,83; NE]	0,93 [0,34; 2,51] 0,918
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,506)					
1-2	2/10 (20,0)	16,6 [5,36; NE]	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	0,29 [0,03; 3,42] 0,302

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	3/16 (18,8)	NE [2,79; NE]	1/6 (16,7)	NE [2,83; NE]	0,83 [0,08; 8,41] 0,878
≥ 4	11/30 (36,7)	16,7 [3,68; 24,90]	6/36 (16,7)	NE [4,80; NE]	1,35 [0,47; 3,84] 0,570
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
Ja	2/8 (25,0)	NE [2,76; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,362
Nein	14/48 (29,2)	16,7 [5,36; NE]	9/44 (20,5)	NE [3,02; NE]	0,89 [0,37; 2,15] 0,807
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,177)					
Krankheitsprogress	11/40 (27,5)	16,7 [10,84; 24,90]	6/41 (14,6)	NE [4,80; NE]	1,02 [0,36; 2,92] 0,981
Toxizität	2/7 (28,6)	5,5 [5,36; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,52; NE]	>100 [0,00; NE] 0,225
Andere	3/9 (33,3)	NE [2,76; NE]	2/4 (50,0)	2,8 [2,76; NE]	0,19 [0,02; 2,11] 0,131
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,963)					
< 5 cm	10/31 (32,3)	24,6 [5,36; NE]	5/21 (23,8)	NE [2,83; NE]	1,11 [0,36; 3,41] 0,848
≥ 5 cm	5/23 (21,7)	16,6 [10,84; NE]	4/28 (14,3)	NE [2,76; NE]	0,89 [0,22; 3,62] 0,895
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,082)					
Ja	4/20 (20,0)	NE [5,52; NE]	5/22 (22,7)	NE [2,76; NE]	0,46 [0,11; 1,94] 0,272
Nein	12/33 (36,4)	16,7 [5,32; 24,90]	4/27 (14,8)	NE [5,52; NE]	1,92 [0,58; 6,38] 0,260
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,689)					
Ja	3/10 (30,0)	5,4 [5,32; NE]	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	0,82 [0,07; 9,62] 0,806
Nein	13/43 (30,2)	16,7 [10,84; 24,90]	7/40 (17,5)	NE [4,80; NE]	1,02 [0,38; 2,76] 0,968
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,059)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	7/27 (25,9)	24,9 [5,36; NE]	6/25 (24,0)	NE [2,76; NE]	0,51 [0,15; 1,72] 0,273
Nein	4/10 (40,0)	13,7 [2,76; NE]	1/11 (9,1)	NE [5,52; NE]	4,20 [0,43; 40,98] 0,181
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,497)					
Ja	5/22 (22,7)	24,6 [10,84; NE]	1/13 (7,7)	NE [2,76; NE]	3,25 [0,36; 29,49] 0,256
Nein	9/29 (31,0)	16,7 [2,83; NE]	7/35 (20,0)	NE [3,02; NE]	1,03 [0,36; 2,96] 0,950
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwgh10p_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 115: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,594)					
< 65 Jahre	6/22 (27,3)	NE [5,55; NE]	3/23 (13,0)	NE [2,76; NE]	1,37 [0,33; 5,72] 0,644
≥ 65 Jahre	8/34 (23,5)	NE [2,83; NE]	2/28 (7,1)	16,6 [NE; NE]	3,03 [0,64; 14,42] 0,146
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,252)					
Männlich	10/40 (25,0)	NE [5,59; NE]	4/35 (11,4)	NE [2,76; NE]	1,36 [0,42; 4,41] 0,591
Weiblich	4/16 (25,0)	11,1 [2,60; NE]	1/16 (6,3)	NE [16,56; NE]	4,17 [0,46; 38,11] 0,171
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,645)					
Europa	10/38 (26,3)	11,1 [5,55; NE]	4/30 (13,3)	NE [16,56; NE]	1,82 [0,56; 5,88] 0,289
Andere	4/18 (22,2)	NE [5,55; NE]	1/21 (4,8)	NE [2,79; NE]	3,36 [0,36; 30,97] 0,259
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,376)					
0-II	7/22 (31,8)	NE [5,36; NE]	3/25 (12,0)	NE [2,76; NE]	1,16 [0,29; 4,57] 0,806
III-IV	6/30 (20,0)	NE [5,55; NE]	2/25 (8,0)	16,6 [NE; NE]	3,58 [0,68; 18,88] 0,113
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,477)					
0	5/22 (22,7)	NE [5,36; NE]	2/16 (12,5)	NE [2,76; NE]	1,69 [0,30; 9,42] 0,534
1-2	9/34 (26,5)	NE [5,55; NE]	3/35 (8,6)	NE [16,56; NE]	2,54 [0,67; 9,57] 0,155
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,282)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [5,36; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	3/16 (18,8)	NE [2,79; NE]	1/6 (16,7)	NE [2,79; NE]	0,22 [0,01; 3,71] 0,251
≥ 4	9/30 (30,0)	5,7 [2,79; NE]	4/36 (11,1)	NE [16,56; NE]	2,62 [0,79; 8,69] 0,101
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Ja	2/8 (25,0)	NE [2,60; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,362
Nein	12/48 (25,0)	NE [5,59; NE]	5/44 (11,4)	NE [16,56; NE]	1,86 [0,64; 5,40] 0,244
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,942)					
Krankheitsprogress	10/40 (25,0)	NE [5,59; NE]	4/41 (9,8)	NE [16,56; NE]	2,19 [0,67; 7,18] 0,188
Toxizität	2/7 (28,6)	8,5 [2,63; NE]	1/6 (16,7)	NE [2,76; NE]	1,41 [0,08; 23,57] 0,808
Andere	2/9 (22,2)	NE [2,83; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,362
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,405)					
< 5 cm	10/31 (32,3)	NE [5,36; NE]	4/21 (19,0)	16,6 [2,76; NE]	1,59 [0,49; 5,21] 0,419
≥ 5 cm	4/23 (17,4)	11,1 [5,65; NE]	1/28 (3,6)	NE [NE; NE]	2,68 [0,30; 24,05] 0,366
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
≤ 3,5 mg/L	4/11 (36,4)	5,4 [2,60; NE]	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,141
> 3,5 mg/L	9/44 (20,5)	NE [5,65; NE]	5/32 (15,6)	16,6 [NE; NE]	1,02 [0,31; 3,33] 0,973
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Ja	5/20 (25,0)	NE [5,55; NE]	1/22 (4,5)	NE [2,76; NE]	3,52 [0,41; 30,37] 0,225
Nein	9/33 (27,3)	11,1 [5,36; NE]	4/27 (14,8)	16,6 [16,56; NE]	2,51 [0,75; 8,38] 0,116
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	2/10 (20,0)	NE [2,63; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,302
Nein	12/43 (27,9)	NE [5,55; NE]	5/40 (12,5)	16,6 [16,56; NE]	1,90 [0,66; 5,47] 0,224
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	7/22 (31,8)	11,1 [2,79; NE]	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,021
Nein	5/29 (17,2)	NE [5,59; NE]	5/35 (14,3)	16,6 [NE; NE]	1,11 [0,32; 3,89] 0,864
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwcf10p_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 116: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,255)					
< 65 Jahre	7/22 (31,8)	16,6 [3,68; NE]	4/23 (17,4)	NE [4,80; NE]	1,19 [0,34; 4,15] 0,795
≥ 65 Jahre	6/34 (17,6)	24,9 [14,06; NE]	6/28 (21,4)	16,6 [2,79; NE]	0,42 [0,12; 1,55] 0,168
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,564)					
Männlich	10/40 (25,0)	24,9 [5,59; NE]	7/35 (20,0)	11,0 [2,76; NE]	0,56 [0,20; 1,60] 0,263
Weiblich	3/16 (18,8)	16,6 [2,79; NE]	3/16 (18,8)	16,6 [2,83; NE]	1,04 [0,20; 5,31] 0,961
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
Europa	12/38 (31,6)	14,1 [3,68; NE]	8/30 (26,7)	11,0 [2,83; NE]	1,16 [0,47; 2,87] 0,772
Andere	1/18 (5,6)	NE [24,90; NE]	2/21 (9,5)	NE [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,171
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,469)					
0-II	5/22 (22,7)	24,9 [16,56; NE]	4/25 (16,0)	11,0 [2,76; NE]	0,51 [0,12; 2,11] 0,323
III-IV	6/30 (20,0)	NE [2,79; NE]	6/25 (24,0)	16,6 [4,80; NE]	0,77 [0,22; 2,66] 0,643
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,663)					
0	5/22 (22,7)	NE [2,76; NE]	2/16 (12,5)	NE [2,76; NE]	1,96 [0,34; 11,33] 0,453
1-2	8/34 (23,5)	24,9 [5,59; NE]	8/35 (22,9)	13,8 [2,83; NE]	0,61 [0,22; 1,69] 0,316
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
1-2	2/10 (20,0)	16,6 [5,36; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	2/16 (12,5)	14,1 [2,76; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,564
≥ 4	9/30 (30,0)	24,9 [2,79; NE]	10/36 (27,8)	11,0 [2,79; NE]	0,71 [0,28; 1,82] 0,447
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,564
Nein	12/48 (25,0)	24,9 [5,59; NE]	10/44 (22,7)	16,6 [4,80; NE]	0,71 [0,30; 1,71] 0,436
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,712)					
Krankheitsprogress	9/40 (22,5)	24,9 [5,59; NE]	9/41 (22,0)	11,0 [4,80; NE]	0,62 [0,23; 1,62] 0,305
Toxizität	3/7 (42,9)	2,8 [2,63; NE]	1/6 (16,7)	NE [2,76; NE]	>100 [0,00; NE] 0,225
Andere	1/9 (11,1)	NE [5,36; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,564
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,534)					
< 5 cm	8/31 (25,8)	NE [5,36; NE]	6/21 (28,6)	13,8 [2,79; NE]	0,69 [0,23; 2,13] 0,510
≥ 5 cm	5/23 (21,7)	16,6 [3,68; NE]	4/28 (14,3)	NE [4,80; NE]	1,03 [0,25; 4,21] 0,981
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,086)					
≤ 3,5 mg/L	3/11 (27,3)	NE [2,76; NE]	1/16 (6,3)	NE [9,82; NE]	2,03 [0,18; 22,34] 0,558
> 3,5 mg/L	9/44 (20,5)	24,9 [14,06; NE]	8/32 (25,0)	13,8 [2,79; NE]	0,39 [0,12; 1,22] 0,096
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,769)					
Ja	6/20 (30,0)	14,1 [2,79; NE]	4/22 (18,2)	NE [2,76; NE]	0,98 [0,26; 3,69] 0,949
Nein	7/33 (21,2)	24,9 [5,36; NE]	6/27 (22,2)	16,6 [9,82; NE]	0,68 [0,20; 2,31] 0,532
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,421)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	3/10 (30,0)	5,4 [2,63; NE]	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	1,31 [0,11; 15,21] 0,829
Nein	10/43 (23,3)	24,9 [14,06; NE]	9/40 (22,5)	11,0 [4,80; NE]	0,61 [0,24; 1,58] 0,284
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,902)					
Ja	7/27 (25,9)	24,9 [5,32; NE]	7/25 (28,0)	16,6 [2,79; NE]	0,60 [0,20; 1,81] 0,335
Nein	1/10 (10,0)	NE [2,79; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,176
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,328)					
Ja	4/22 (18,2)	NE [2,79; NE]	1/13 (7,7)	NE [2,79; NE]	1,34 [0,15; 12,08] 0,778
Nein	6/29 (20,7)	24,9 [5,32; NE]	9/35 (25,7)	11,0 [2,83; NE]	0,55 [0,18; 1,68] 0,263
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwef10p_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 117: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,821)					
< 65 Jahre	4/22 (18,2)	NE [5,36; NE]	4/23 (17,4)	16,6 [3,02; NE]	0,59 [0,14; 2,57] 0,480
≥ 65 Jahre	7/34 (20,6)	19,5 [16,39; NE]	4/28 (14,3)	14,0 [5,55; NE]	0,55 [0,13; 2,22] 0,383
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,998)					
Männlich	8/40 (20,0)	24,9 [16,39; NE]	5/35 (14,3)	16,4 [5,55; NE]	0,70 [0,21; 2,34] 0,551
Weiblich	3/16 (18,8)	19,5 [5,36; NE]	3/16 (18,8)	16,6 [3,02; NE]	0,54 [0,09; 3,41] 0,505
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,080)					
Europa	8/38 (21,1)	NE [5,36; NE]	5/30 (16,7)	16,6 [16,36; NE]	1,43 [0,42; 4,81] 0,583
Andere	3/18 (16,7)	24,9 [16,39; NE]	3/21 (14,3)	14,0 [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,025
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,911)					
0-II	5/22 (22,7)	24,9 [16,39; NE]	3/25 (12,0)	16,6 [2,76; NE]	0,55 [0,11; 2,85] 0,474
III-IV	5/30 (16,7)	NE [5,36; NE]	5/25 (20,0)	14,0 [5,55; NE]	0,84 [0,23; 3,04] 0,800
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,370)					
0	5/22 (22,7)	19,5 [2,83; NE]	1/16 (6,3)	NE [5,55; NE]	3,42 [0,37; 31,59] 0,266
1-2	6/34 (17,6)	24,9 [16,39; NE]	7/35 (20,0)	16,4 [14,00; NE]	0,50 [0,15; 1,69] 0,259
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,511)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [5,36; NE]	2/9 (22,2)	14,0 [3,02; NE]	0,43 [0,04; 4,84] 0,485

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	1/16 (6,3)	NE [2,83; NE]	1/6 (16,7)	5,6 [NE; NE]	0,24 [0,01; 3,93] 0,275
≥ 4	8/30 (26,7)	24,9 [5,36; NE]	5/36 (13,9)	16,6 [16,36; NE]	0,99 [0,29; 3,36] 0,984
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,564
Nein	10/48 (20,8)	24,9 [16,39; NE]	8/44 (18,2)	16,4 [5,55; NE]	0,65 [0,24; 1,78] 0,389
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	7/40 (17,5)	24,9 [19,52; NE]	7/41 (17,1)	16,4 [5,55; NE]	0,49 [0,15; 1,58] 0,208
Toxizität	2/7 (28,6)	5,4 [2,83; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Andere	2/9 (22,2)	NE [5,36; NE]	1/4 (25,0)	14,0 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62] 0,515
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,352)					
< 5 cm	9/31 (29,0)	19,5 [5,36; NE]	4/21 (19,0)	16,4 [3,02; NE]	0,84 [0,24; 2,97] 0,756
≥ 5 cm	2/23 (8,7)	24,9 [NE; NE]	4/28 (14,3)	14,0 [14,00; NE]	0,28 [0,03; 2,74] 0,243
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,099)					
≤ 3,5 mg/L	3/11 (27,3)	NE [2,76; NE]	1/16 (6,3)	NE [16,59; NE]	>100 [0,00; NE] 0,267
> 3,5 mg/L	8/44 (18,2)	24,9 [16,39; NE]	7/32 (21,9)	14,0 [3,02; NE]	0,32 [0,09; 1,09] 0,058
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,761)					
Ja	3/20 (15,0)	16,4 [11,14; NE]	3/22 (13,6)	16,6 [2,76; NE]	1,11 [0,18; 6,79] 0,907
Nein	8/33 (24,2)	24,9 [5,36; NE]	5/27 (18,5)	16,4 [5,55; NE]	0,96 [0,28; 3,24] 0,926
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,387)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	3/10 (30,0)	5,4 [5,32; NE]	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	0,82 [0,07; 9,62] 0,806
Nein	8/43 (18,6)	24,9 [16,39; NE]	7/40 (17,5)	16,4 [14,00; NE]	0,46 [0,15; 1,44] 0,164
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,610)					
Ja	7/27 (25,9)	19,5 [5,36; NE]	5/25 (20,0)	16,6 [2,76; NE]	0,58 [0,16; 2,05] 0,401
Nein	2/10 (20,0)	NE [2,76; NE]	2/11 (18,2)	16,4 [5,55; NE]	0,49 [0,04; 5,57] 0,561
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,499)					
Ja	3/22 (13,6)	NE [11,14; NE]	2/13 (15,4)	16,6 [14,00; NE]	1,00 [0,16; 6,35] 1,000
Nein	5/29 (17,2)	24,9 [19,52; NE]	6/35 (17,1)	16,4 [3,02; NE]	0,39 [0,09; 1,62] 0,174
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpf10p_sub_itb_a.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 118: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,245)					
< 65 Jahre	7/22 (31,8)	8,4 [5,36; NE]	5/23 (21,7)	NE [2,83; NE]	0,73 [0,21; 2,50] 0,610
≥ 65 Jahre	8/34 (23,5)	16,4 [5,75; NE]	8/28 (28,6)	5,7 [2,76; NE]	0,28 [0,09; 0,86] 0,017
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,489)					
Männlich	11/40 (27,5)	16,4 [8,31; NE]	9/35 (25,7)	5,7 [2,76; NE]	0,43 [0,17; 1,12] 0,076
Weiblich	4/16 (25,0)	8,4 [5,36; NE]	4/16 (25,0)	8,3 [2,83; NE]	0,60 [0,13; 2,77] 0,511
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,482)					
Europa	11/38 (28,9)	14,1 [5,36; NE]	8/30 (26,7)	8,3 [2,79; NE]	0,56 [0,21; 1,49] 0,234
Andere	4/18 (22,2)	19,4 [5,75; NE]	5/21 (23,8)	5,6 [2,76; NE]	0,19 [0,03; 1,10] 0,046
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,389)					
0-II	7/22 (31,8)	19,4 [5,75; NE]	4/25 (16,0)	8,3 [2,76; NE]	0,65 [0,17; 2,41] 0,510
III-IV	6/30 (20,0)	14,1 [8,08; NE]	9/25 (36,0)	5,7 [2,79; NE]	0,30 [0,09; 1,01] 0,039
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,127)					
0	7/22 (31,8)	14,1 [5,36; NE]	2/16 (12,5)	NE [2,69; NE]	2,04 [0,39; 10,75] 0,413
1-2	8/34 (23,5)	19,4 [8,08; NE]	11/35 (31,4)	5,7 [2,76; NE]	0,28 [0,10; 0,78] 0,012
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,057)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [5,36; NE]	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	0,29 [0,03; 3,42] 0,302

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	1/16 (6,3)	NE [14,06; NE]	2/6 (33,3)	4,2 [2,83; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,004
≥ 4	12/30 (40,0)	8,1 [5,36; 19,35]	9/36 (25,0)	8,3 [2,76; NE]	0,83 [0,33; 2,07] 0,741
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,670)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	1/7 (14,3)	NE [5,72; NE]	0,41 [0,03; 6,62] 0,515
Nein	14/48 (29,2)	14,1 [5,75; NE]	12/44 (27,3)	8,3 [2,83; NE]	0,47 [0,20; 1,09] 0,077
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,107)					
Krankheitsprogress	11/40 (27,5)	19,4 [5,75; NE]	11/41 (26,8)	8,3 [3,02; NE]	0,52 [0,21; 1,26] 0,147
Toxizität	2/7 (28,6)	14,1 [5,36; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Andere	2/9 (22,2)	NE [5,36; NE]	2/4 (50,0)	2,8 [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,014
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,185)					
< 5 cm	13/31 (41,9)	8,4 [5,55; NE]	6/21 (28,6)	5,6 [2,76; NE]	0,56 [0,19; 1,62] 0,262
≥ 5 cm	2/23 (8,7)	19,4 [NE; NE]	7/28 (25,0)	8,3 [2,76; NE]	0,10 [0,01; 0,87] 0,016
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,333)					
≤ 3,5 mg/L	3/11 (27,3)	NE [2,76; NE]	4/16 (25,0)	8,3 [2,83; NE]	0,94 [0,17; 5,19] 0,998
> 3,5 mg/L	12/44 (27,3)	16,4 [8,08; NE]	9/32 (28,1)	5,6 [2,76; NE]	0,28 [0,09; 0,85] 0,019
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,274)					
Ja	5/20 (25,0)	14,1 [5,59; NE]	5/22 (22,7)	8,3 [2,76; NE]	0,21 [0,04; 1,09] 0,041
Nein	10/33 (30,3)	19,4 [5,36; NE]	8/27 (29,6)	5,7 [2,76; NE]	0,79 [0,30; 2,07] 0,645
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,088)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	4/10 (40,0)	5,4 [5,32; NE]	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	1,32 [0,13; 13,13] 0,847
Nein	11/43 (25,6)	19,4 [8,31; NE]	11/40 (27,5)	8,3 [3,02; NE]	0,33 [0,12; 0,88] 0,021
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,067)					
Ja	7/27 (25,9)	16,4 [5,75; NE]	8/25 (32,0)	5,7 [2,76; NE]	0,25 [0,07; 0,86] 0,018
Nein	4/10 (40,0)	8,3 [2,76; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,76; NE]	1,32 [0,21; 8,13] 0,763
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,545)					
Ja	4/22 (18,2)	NE [8,38; NE]	3/13 (23,1)	8,3 [2,76; NE]	0,33 [0,05; 2,13] 0,207
Nein	7/29 (24,1)	19,4 [5,55; NE]	9/35 (25,7)	5,7 [2,76; NE]	0,56 [0,20; 1,60] 0,273
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwrf10p_sub_ittb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 119: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,819)					
< 65 Jahre	7/22 (31,8)	16,6 [5,36; NE]	5/23 (21,7)	NE [2,76; NE]	0,55 [0,14; 2,09] 0,355
≥ 65 Jahre	8/34 (23,5)	NE [2,83; NE]	7/28 (25,0)	11,0 [2,83; NE]	0,71 [0,24; 2,05] 0,491
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,258)					
Männlich	10/40 (25,0)	19,3 [5,59; NE]	9/35 (25,7)	5,7 [2,76; NE]	0,46 [0,17; 1,23] 0,105
Weiblich	5/16 (31,3)	16,6 [2,60; NE]	3/16 (18,8)	11,0 [2,83; NE]	2,40 [0,43; 13,36] 0,333
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,359)					
Europa	12/38 (31,6)	16,6 [5,36; NE]	8/30 (26,7)	11,0 [2,83; NE]	0,93 [0,35; 2,46] 0,796
Andere	3/18 (16,7)	NE [19,32; NE]	4/21 (19,0)	NE [2,76; NE]	0,45 [0,07; 2,72] 0,372
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,140)					
0-II	4/22 (18,2)	NE [16,56; NE]	5/25 (20,0)	NE [2,76; NE]	0,28 [0,06; 1,29] 0,094
III-IV	9/30 (30,0)	16,7 [5,32; NE]	7/25 (28,0)	11,0 [5,55; NE]	1,55 [0,45; 5,30] 0,531
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,449)					
0	5/22 (22,7)	19,3 [5,36; NE]	4/16 (25,0)	5,6 [2,69; NE]	0,48 [0,10; 2,37] 0,317
1-2	10/34 (29,4)	16,6 [5,32; NE]	8/35 (22,9)	11,0 [2,83; NE]	0,85 [0,32; 2,25] 0,745
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,922)					
1-2	2/10 (20,0)	16,6 [5,36; NE]	1/9 (11,1)	NE [5,55; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	4/16 (25,0)	16,7 [2,79; NE]	1/6 (16,7)	5,6 [NE; NE]	1,33 [0,13; 14,04] 0,873
≥ 4	9/30 (30,0)	19,3 [5,32; NE]	10/36 (27,8)	11,0 [2,76; NE]	0,68 [0,26; 1,78] 0,402
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,652)					
Ja	3/8 (37,5)	19,3 [2,60; NE]	1/7 (14,3)	NE [5,72; NE]	0,88 [0,08; 9,79] 0,917
Nein	12/48 (25,0)	16,7 [5,59; NE]	11/44 (25,0)	11,0 [4,80; NE]	0,64 [0,26; 1,55] 0,291
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	11/40 (27,5)	19,3 [5,36; NE]	12/41 (29,3)	5,7 [4,80; 11,30]	0,55 [0,22; 1,35] 0,182
Toxizität	2/7 (28,6)	16,7 [5,36; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Andere	2/9 (22,2)	NE [2,83; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,362
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,800)					
< 5 cm	11/31 (35,5)	16,7 [5,36; NE]	6/21 (28,6)	11,0 [2,83; NE]	0,92 [0,31; 2,69] 0,800
≥ 5 cm	4/23 (17,4)	16,6 [3,68; NE]	6/28 (21,4)	NE [2,76; NE]	0,45 [0,11; 1,82] 0,257
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,174)					
≤ 3,5 mg/L	5/11 (45,5)	3,7 [2,60; NE]	3/16 (18,8)	NE [2,76; NE]	1,71 [0,37; 7,96] 0,492
> 3,5 mg/L	10/44 (22,7)	19,3 [16,56; NE]	8/32 (25,0)	11,0 [2,83; NE]	0,52 [0,17; 1,57] 0,230
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,089)					
Ja	5/10 (50,0)	5,4 [2,83; NE]	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	2,40 [0,26; 21,99] 0,527
Nein	10/43 (23,3)	19,3 [16,56; NE]	11/40 (27,5)	11,0 [5,55; NE]	0,40 [0,15; 1,07] 0,058
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,873)					

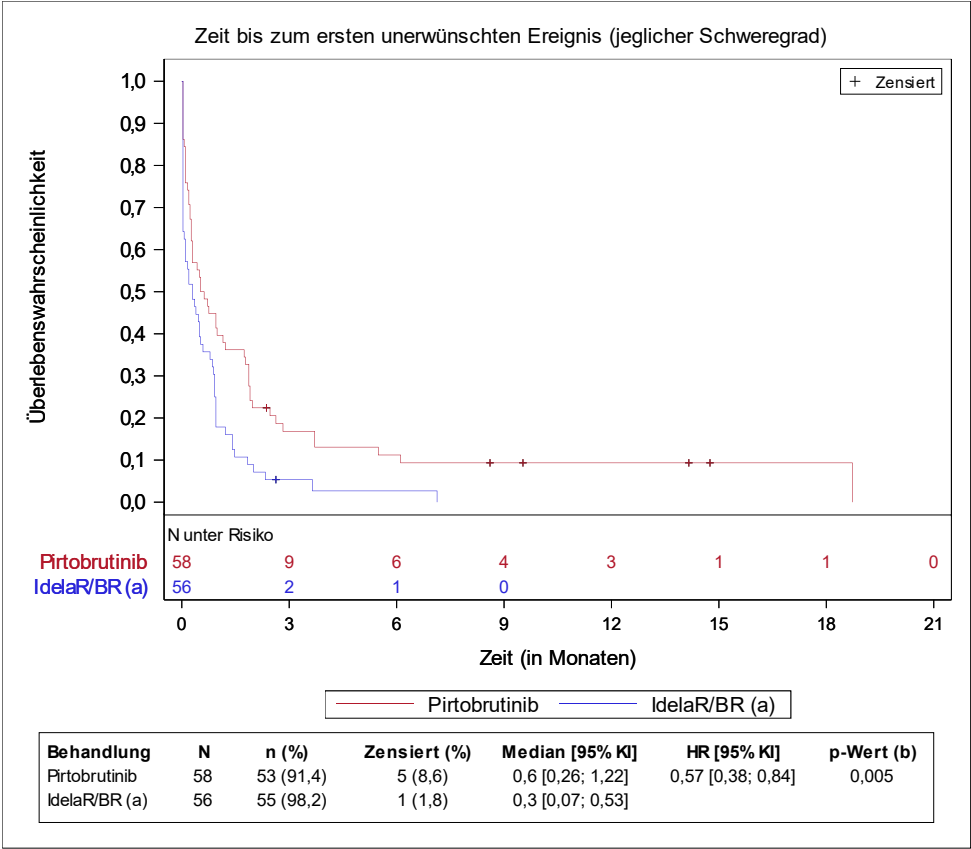
Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	5/22 (22,7)	19,3 [16,56; NE]	3/13 (23,1)	11,3 [2,76; NE]	0,38 [0,07; 2,14] 0,262
Nein	6/29 (20,7)	NE [5,32; NE]	9/35 (25,7)	5,7 [2,83; NE]	0,64 [0,22; 1,84] 0,388
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwsf10p_sub_itb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Anhang 4-G1.7: Ergänzende Darstellung zu Unerwünschte Ereignisse

Anhang 4-G1.7.1: Hauptanalyse (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

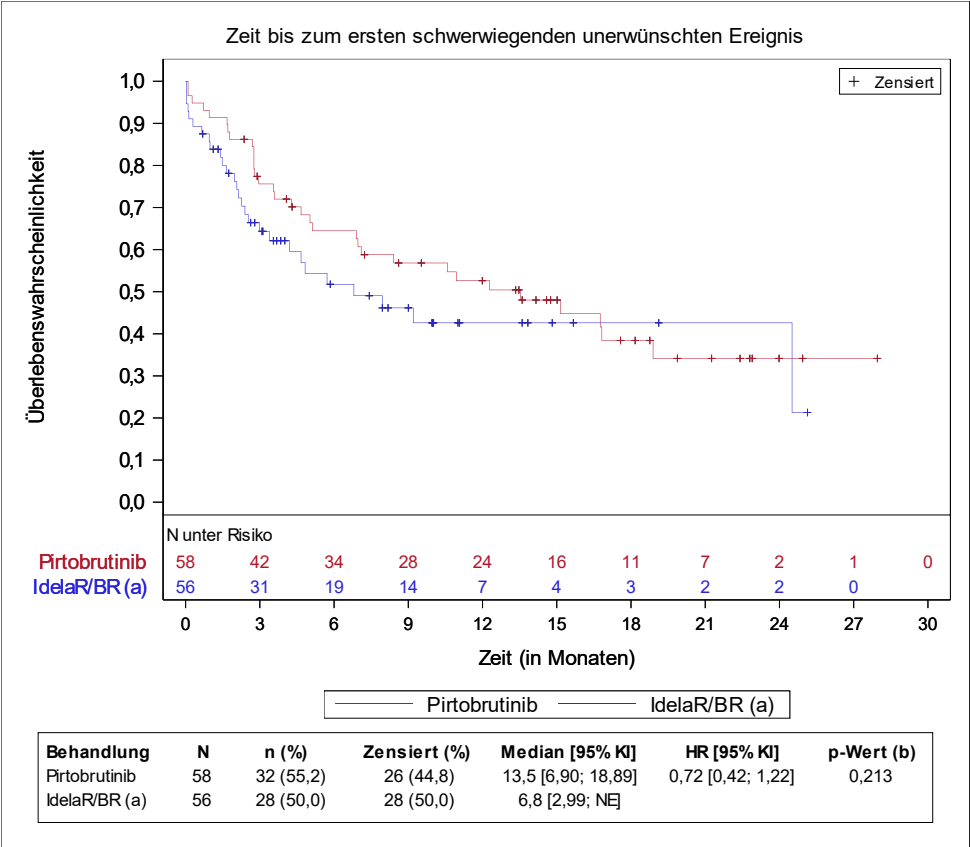
Abbildung 8.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tae_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

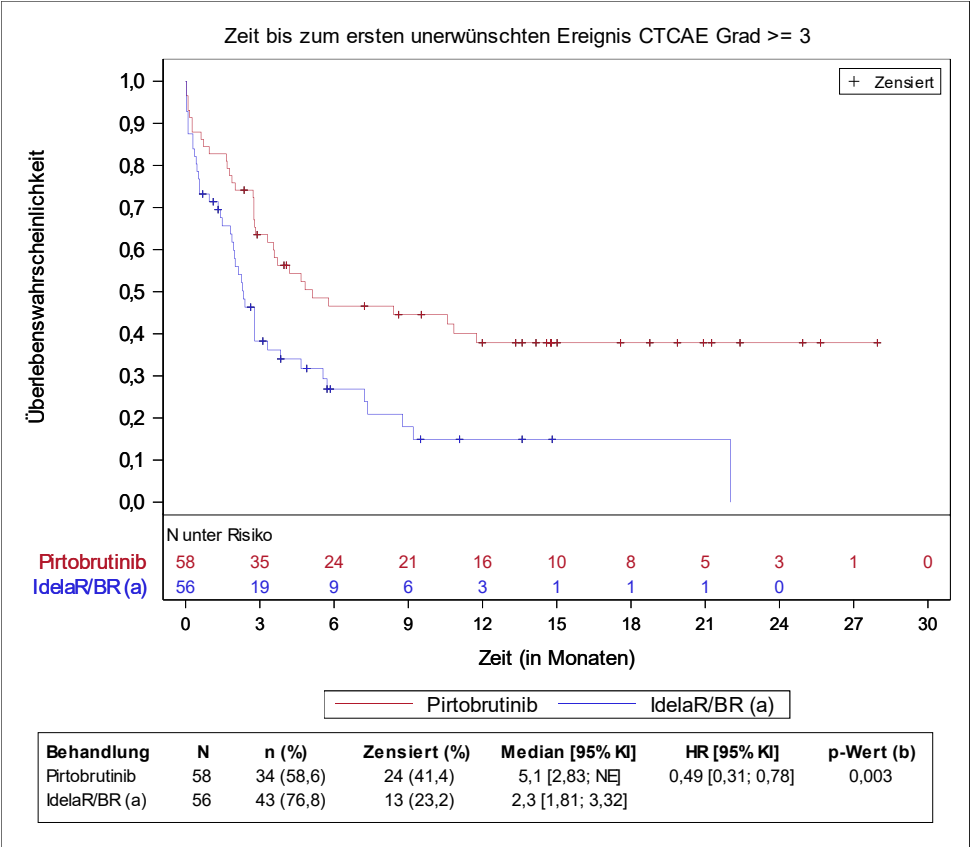
Abbildung 8.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_sae_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

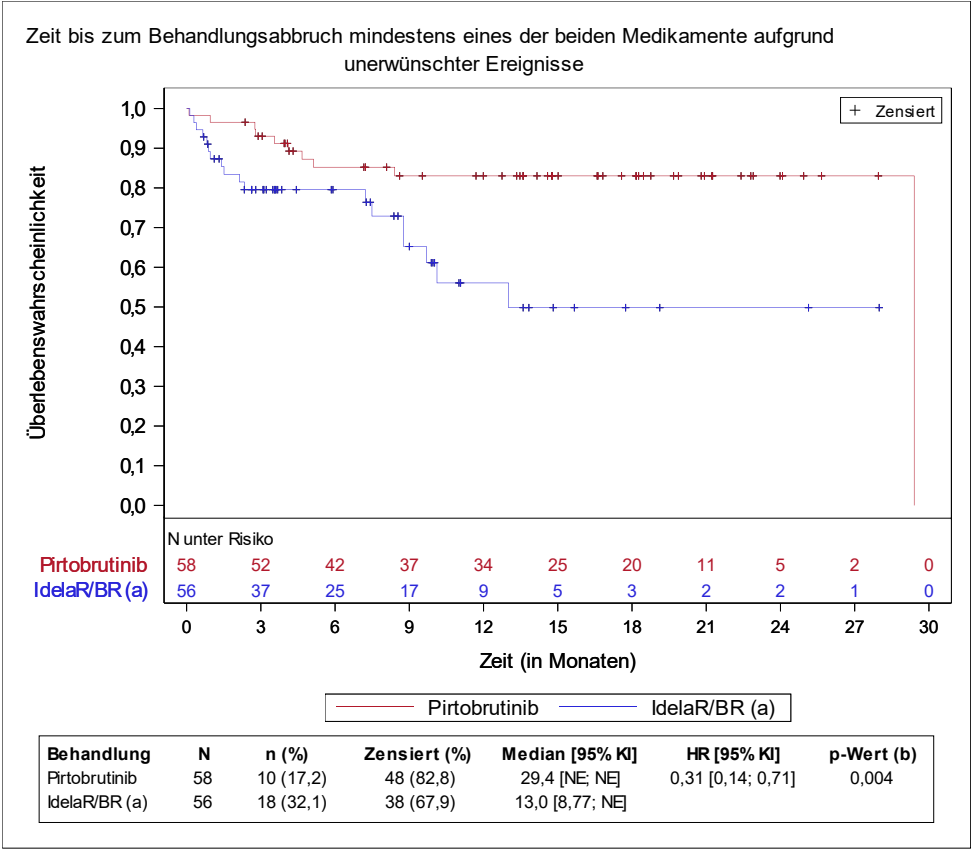
Abbildung 8.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_saftb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

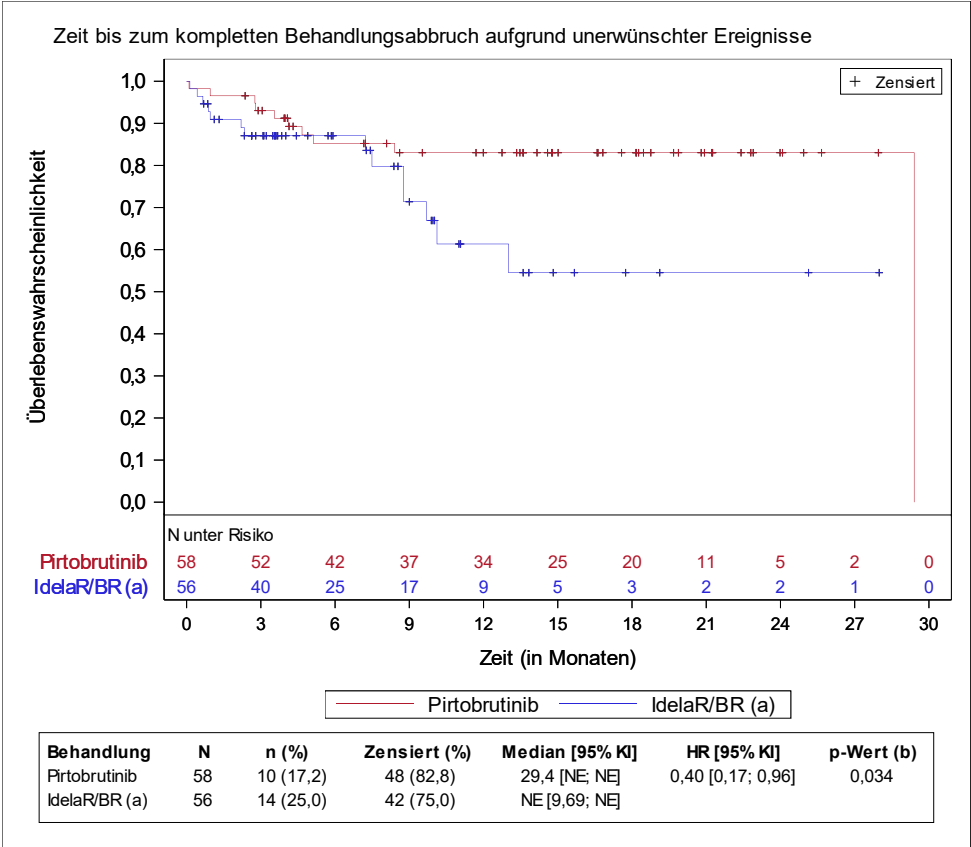
Abbildung 8.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aedstany_saftb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

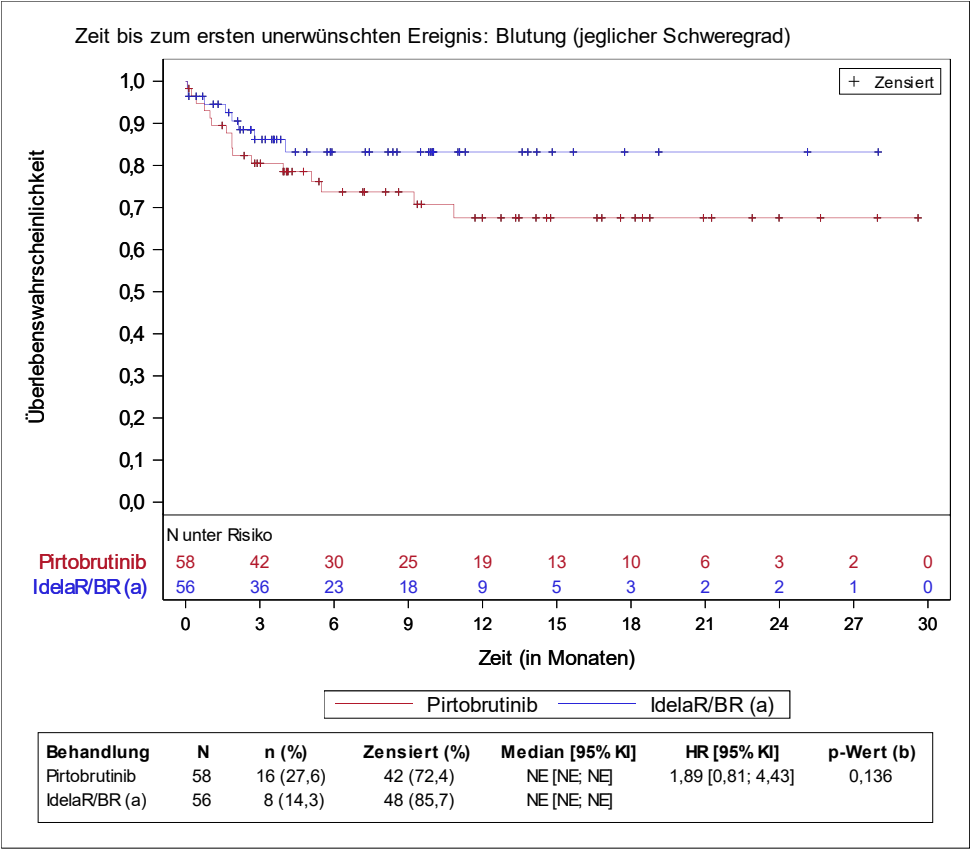
Abbildung 8.5: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aedstall_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

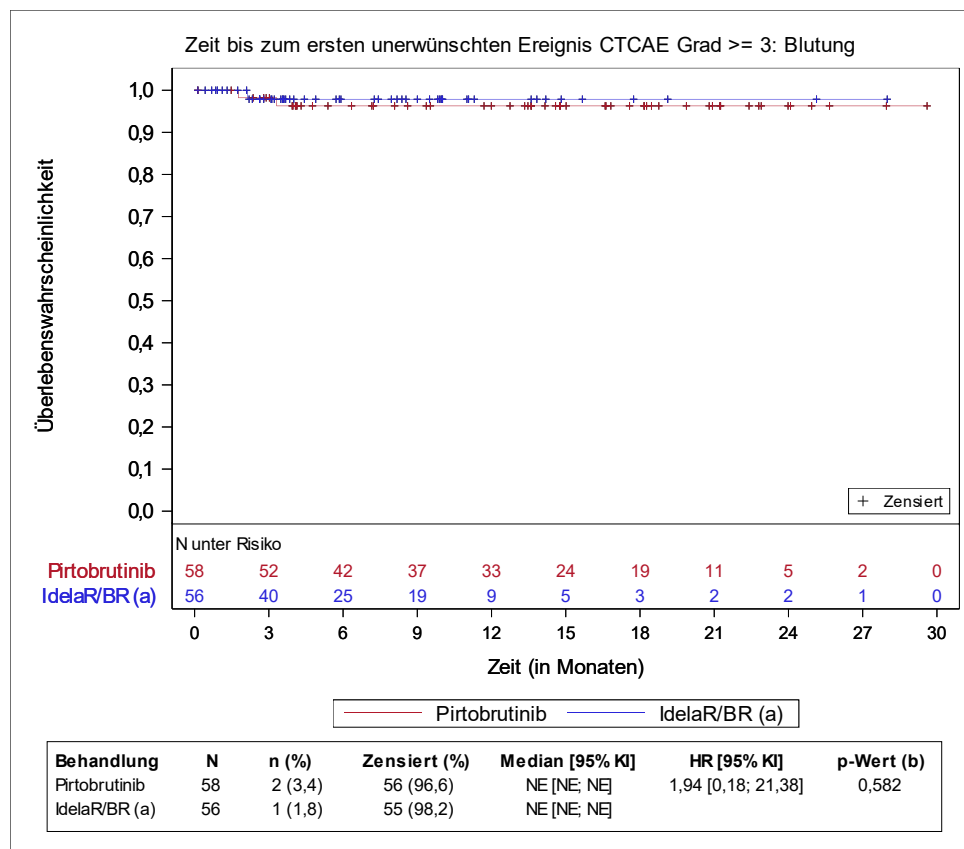
Abbildung 11.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blutung (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_blaesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 11.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

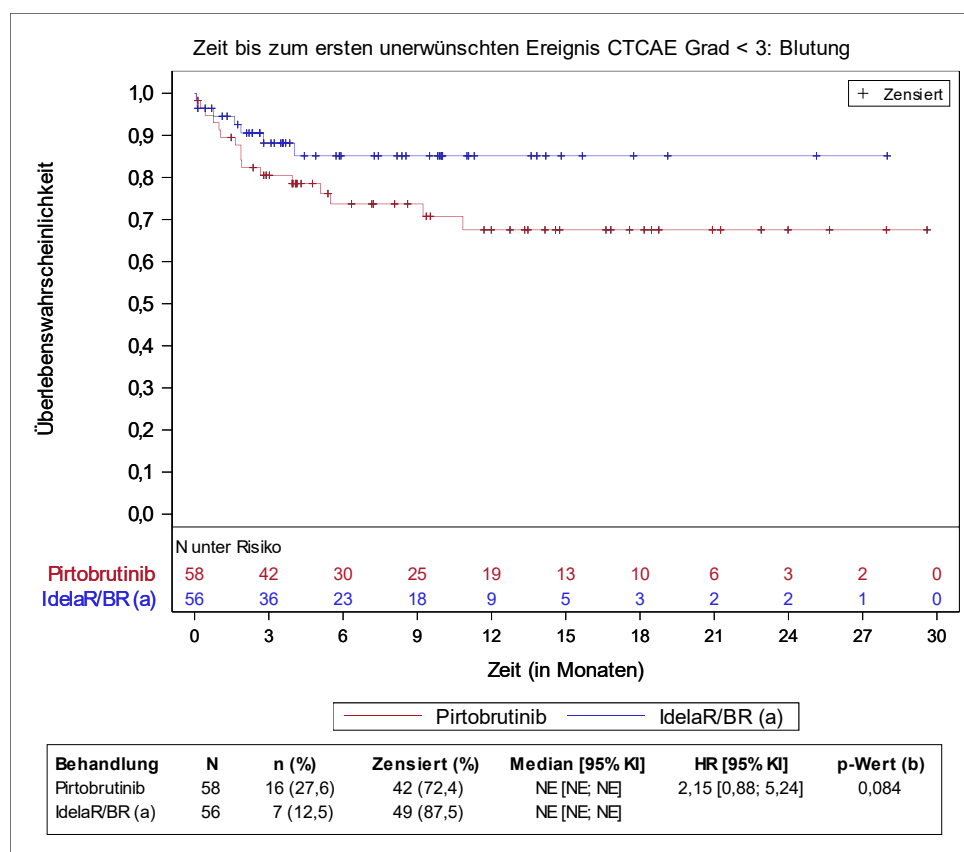
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_bl3aesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 11.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung
Grad < 3: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-
Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

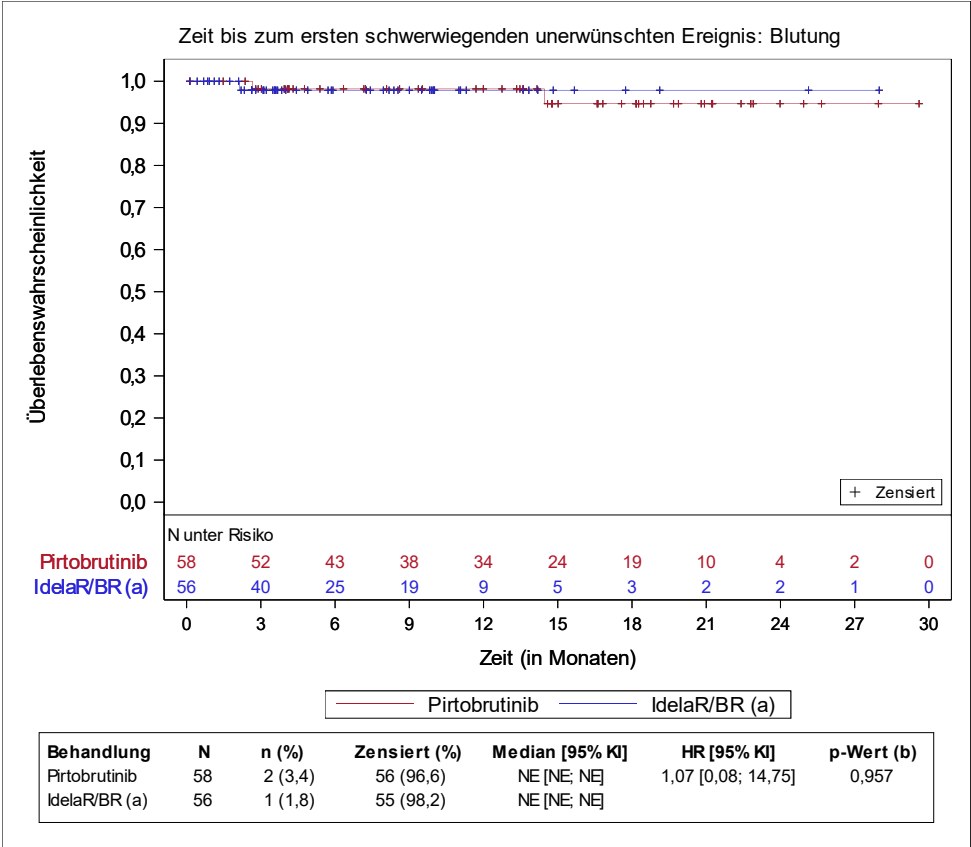
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_bl2aesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee
 14NOV2024 / 08:31

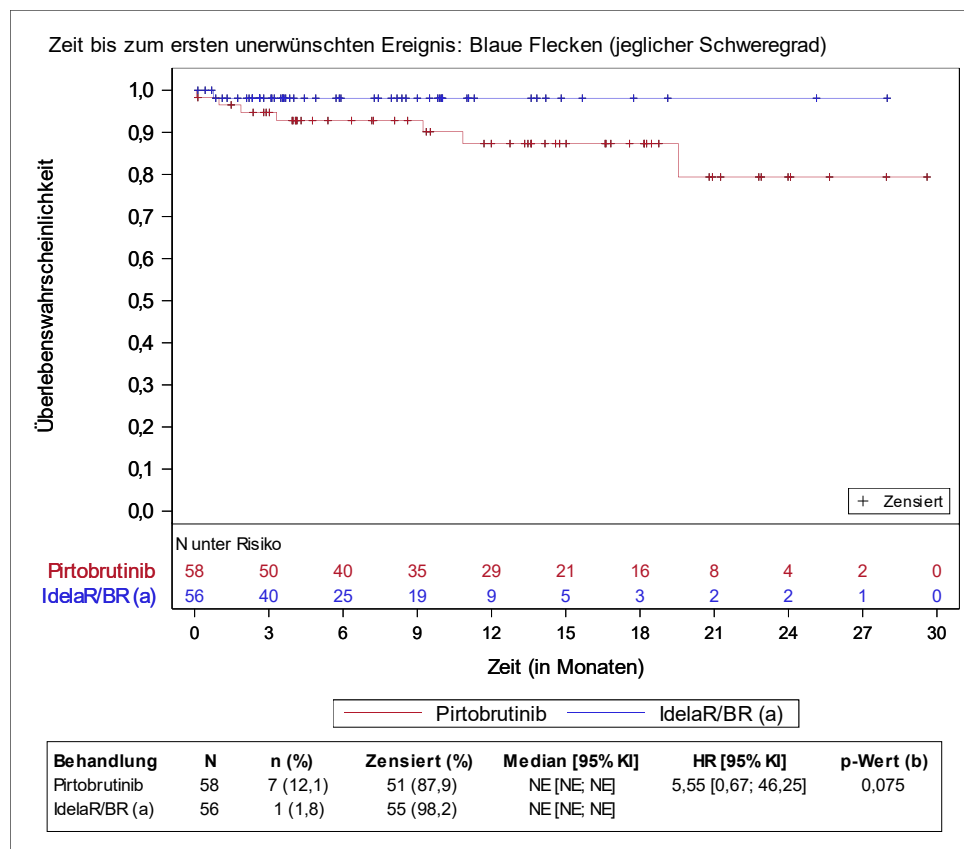
Abbildung 11.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_blsaesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 12.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blaue Flecken (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

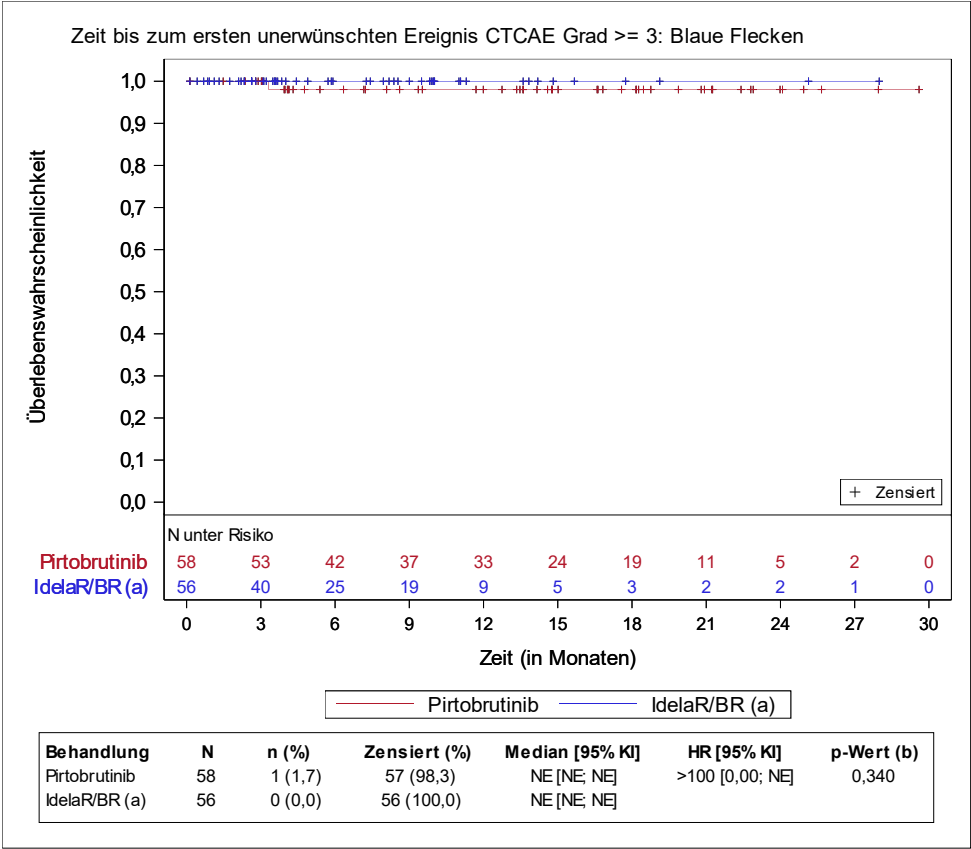
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_braesi_saftb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

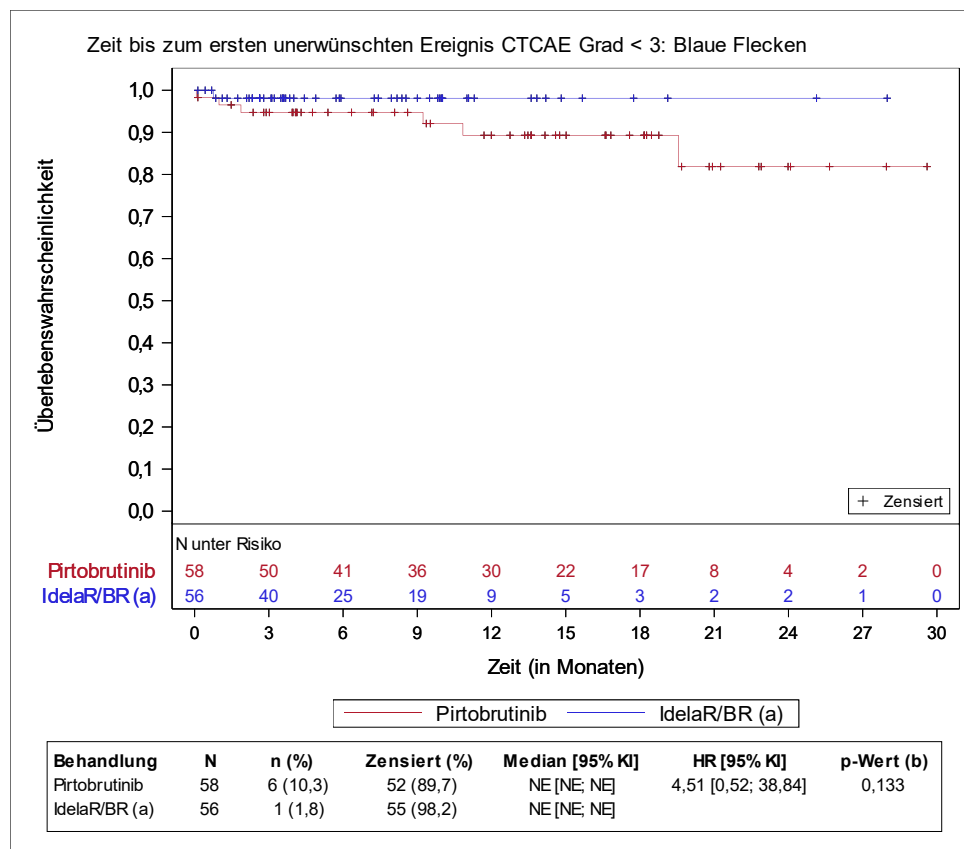
Abbildung 12.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Blaue Flecken
Grad ≥ 3 : Blaue Flecken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_br3aesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 12.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blaue Flecken
Grad < 3: Blaue Flecken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

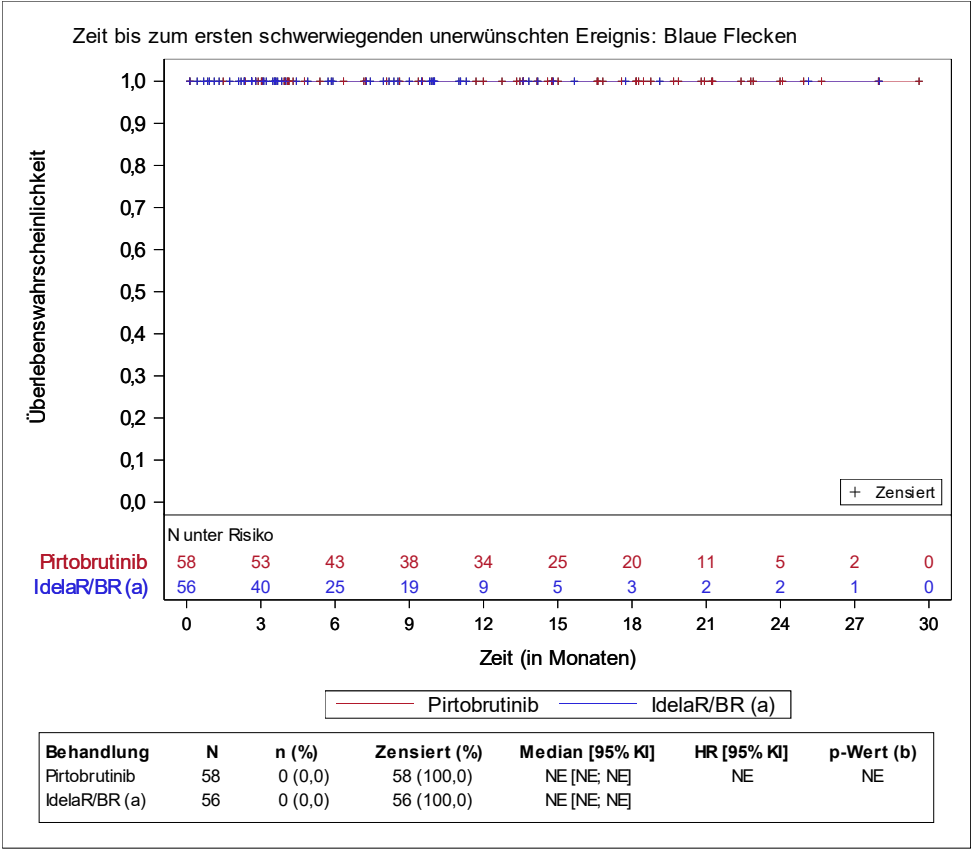
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_br2aesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

14NOV2024 / 08:31

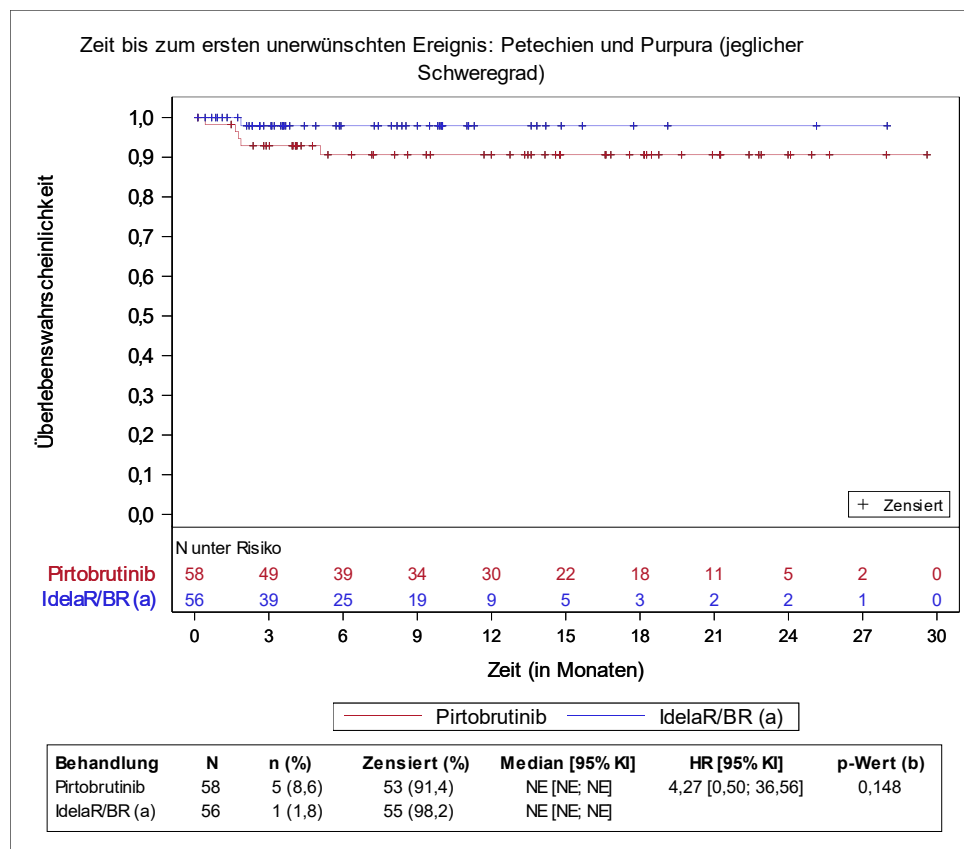
Abbildung 12.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Blaue Flecken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_brsaesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 18.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Petechien und Purpura (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

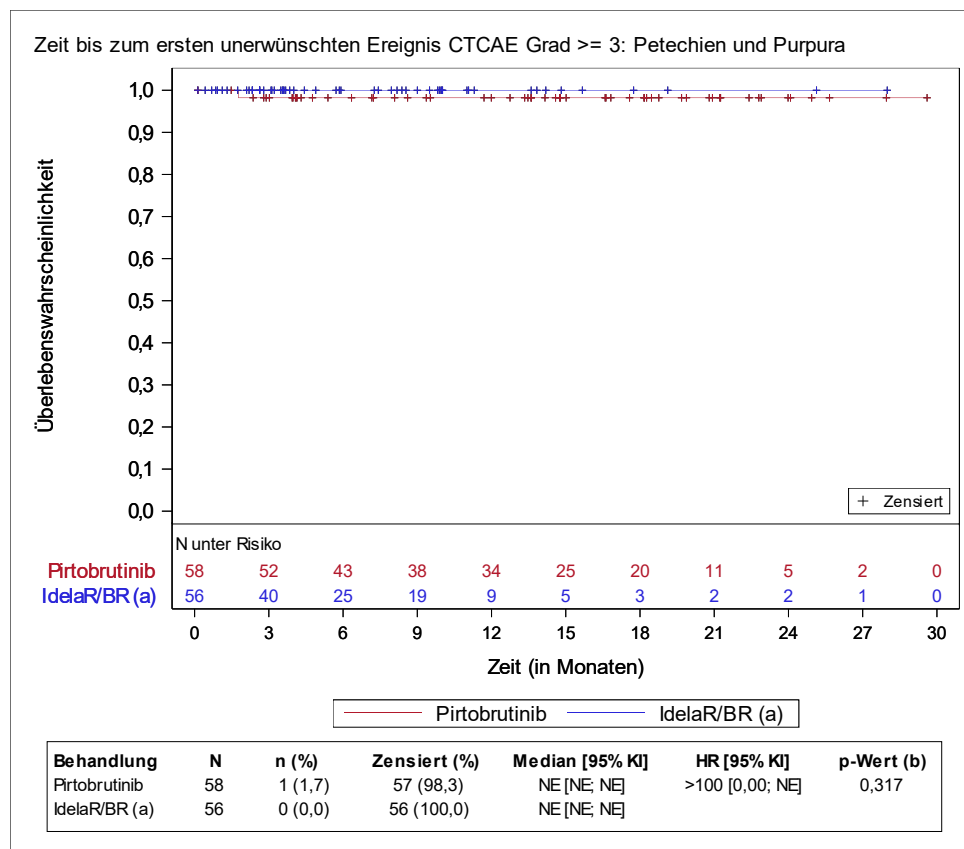
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ppaesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 18.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Petechien und Purpura aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

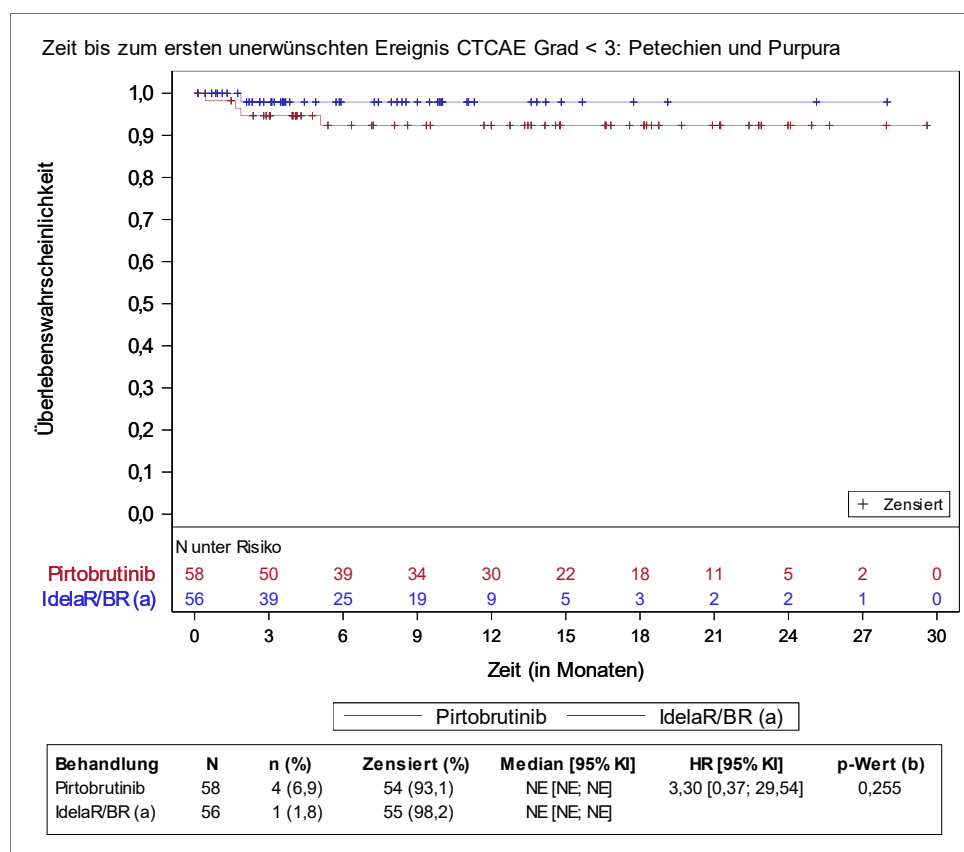
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_pp3aesi_saftb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee

14NOV2024 / 08:31

Abbildung 18.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Petechien und Purpura aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

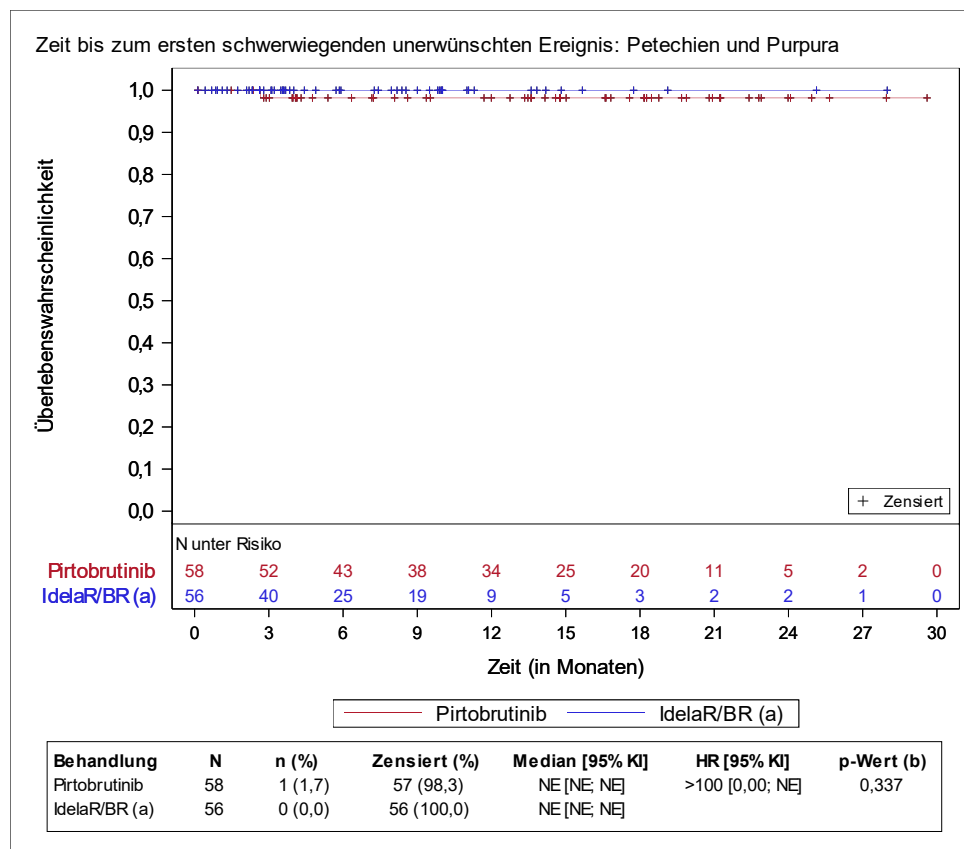
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_pp2aesi_saftb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

14NOV2024 / 08:31

Abbildung 18.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Petechien und Purpura aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

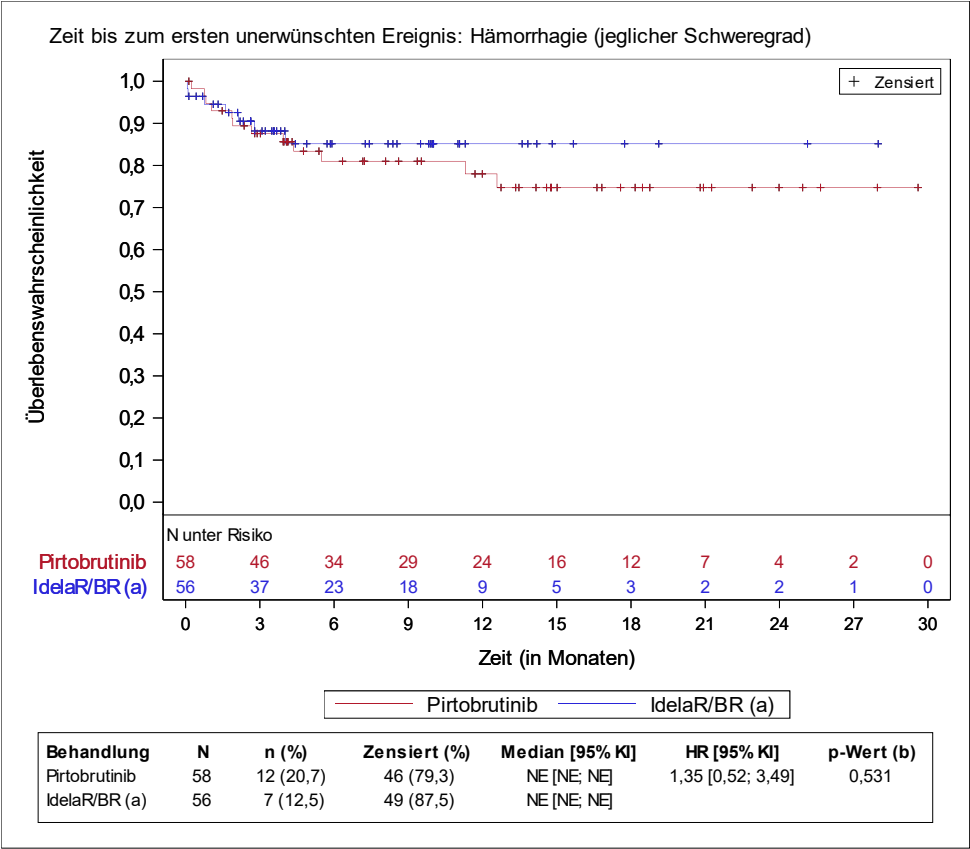
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ppsaesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee

14NOV2024 / 08:31

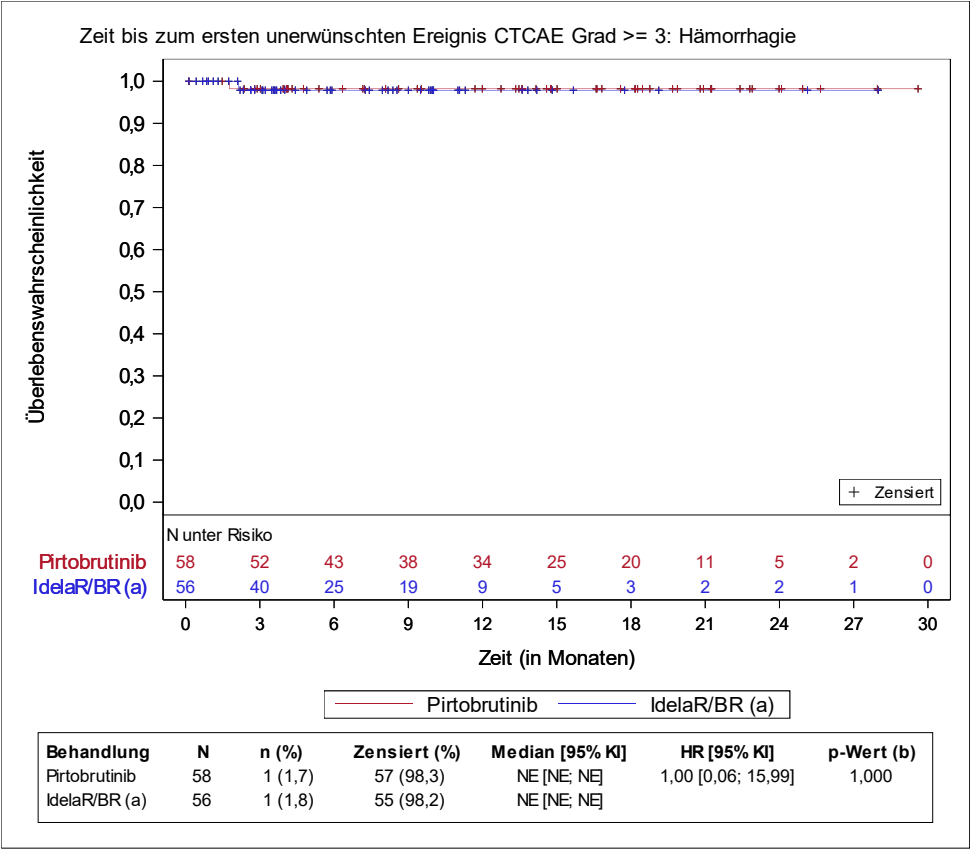
Abbildung 14.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_heaes_i_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

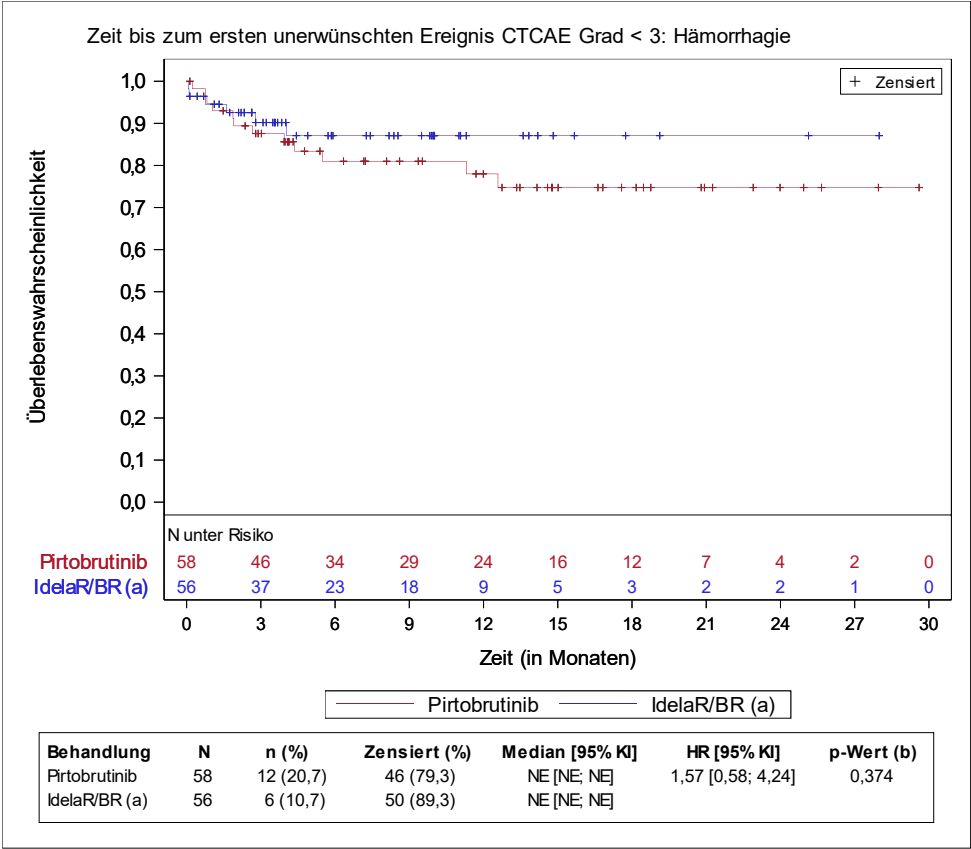
Abbildung 14.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_he3aesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

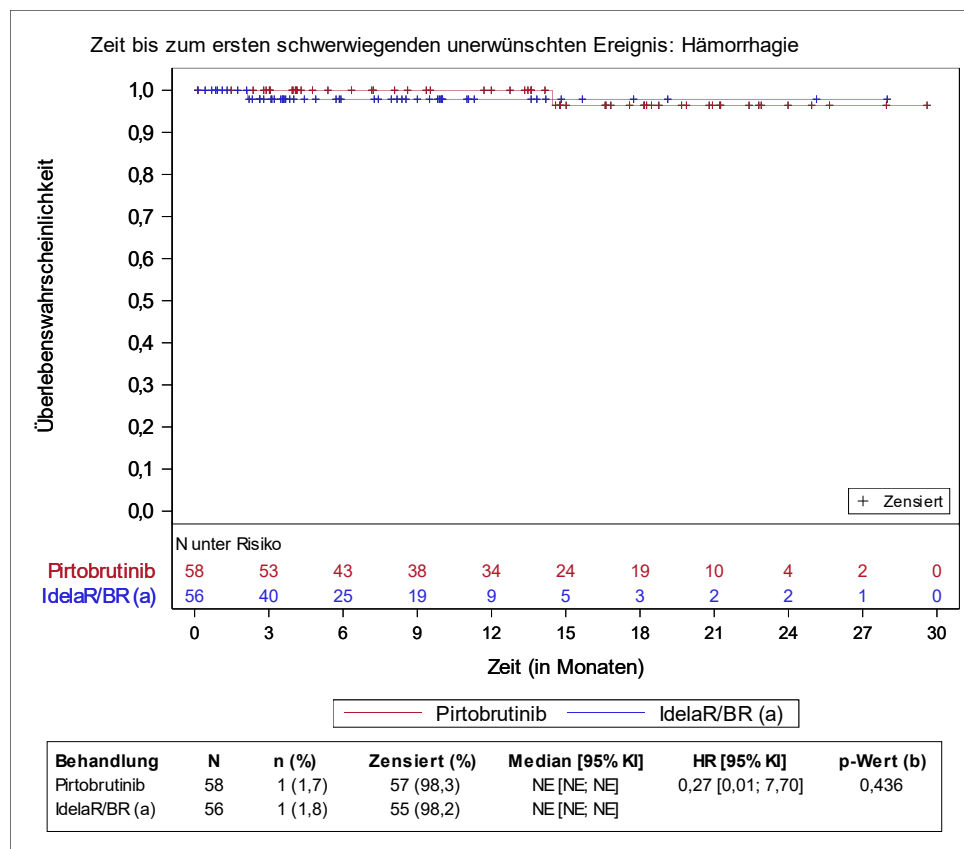
Abbildung 14.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Hämorrhagie
Grad < 3: Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_he2aesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 14.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

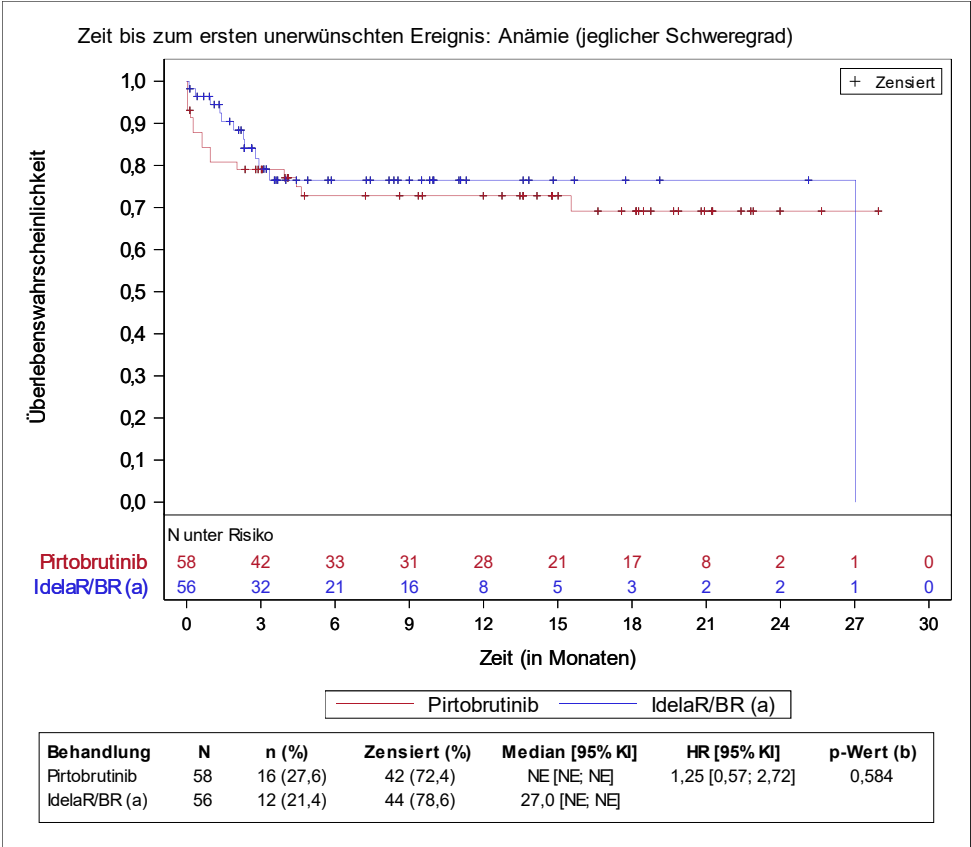
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_hesaesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

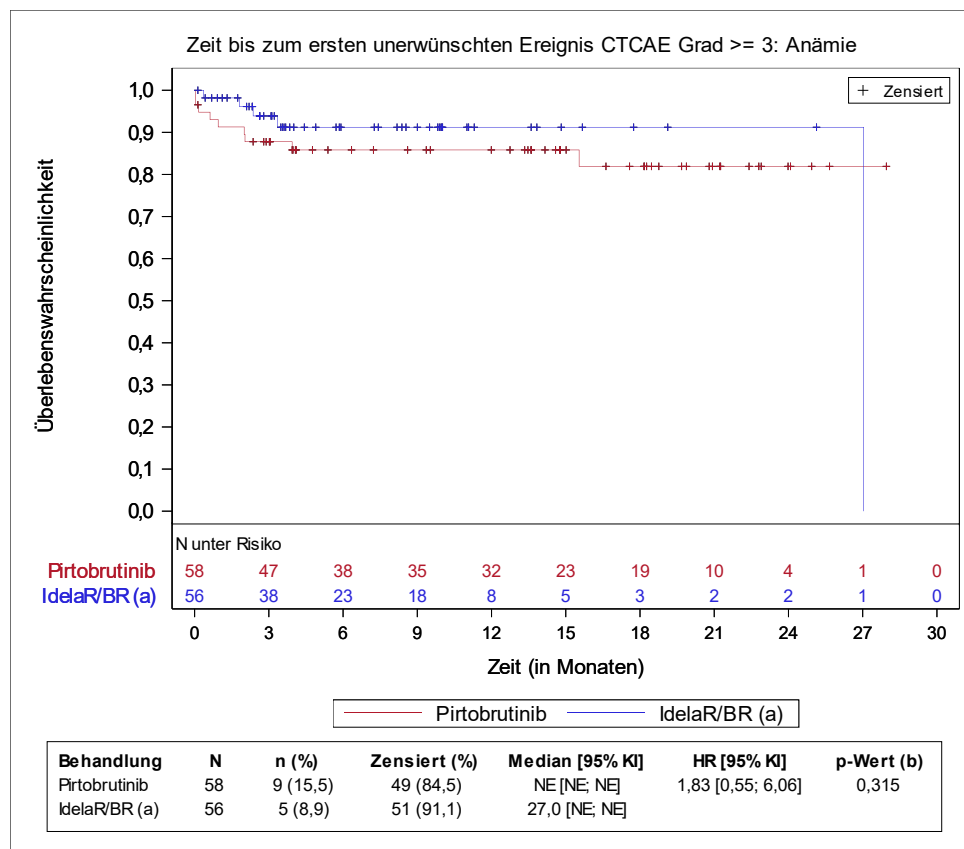
Abbildung 9.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Anämie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_anaesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 9.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

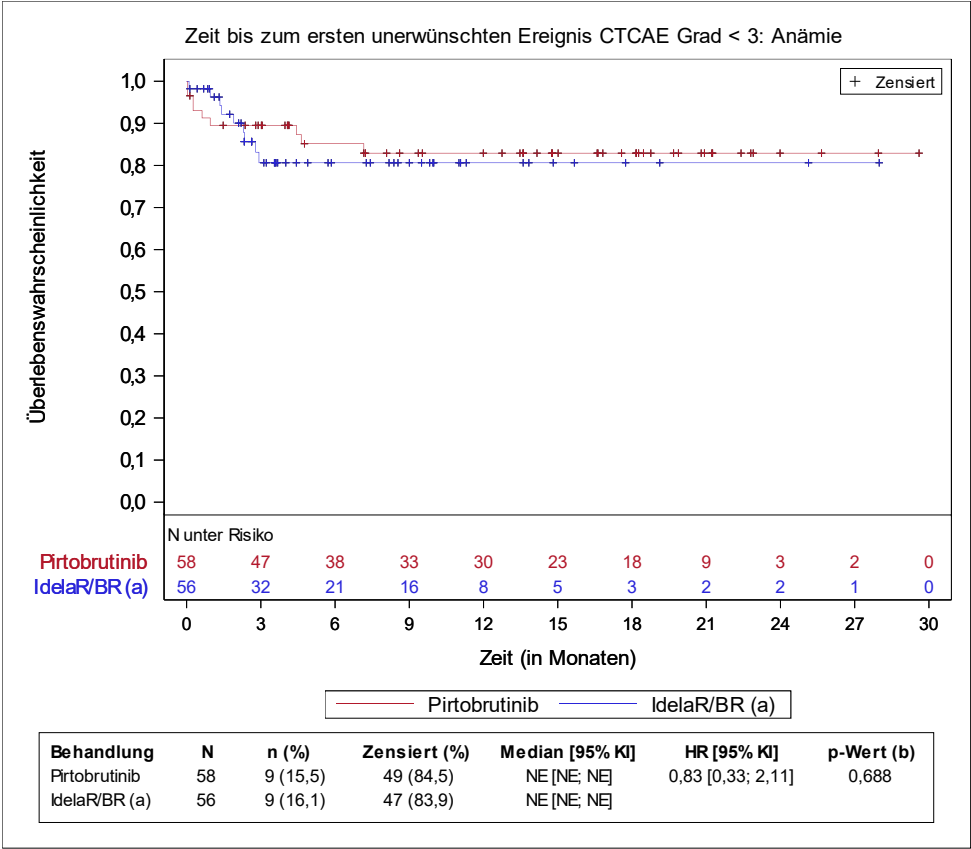
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_an3aesi_saftb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee
14NOV2024 / 08:31

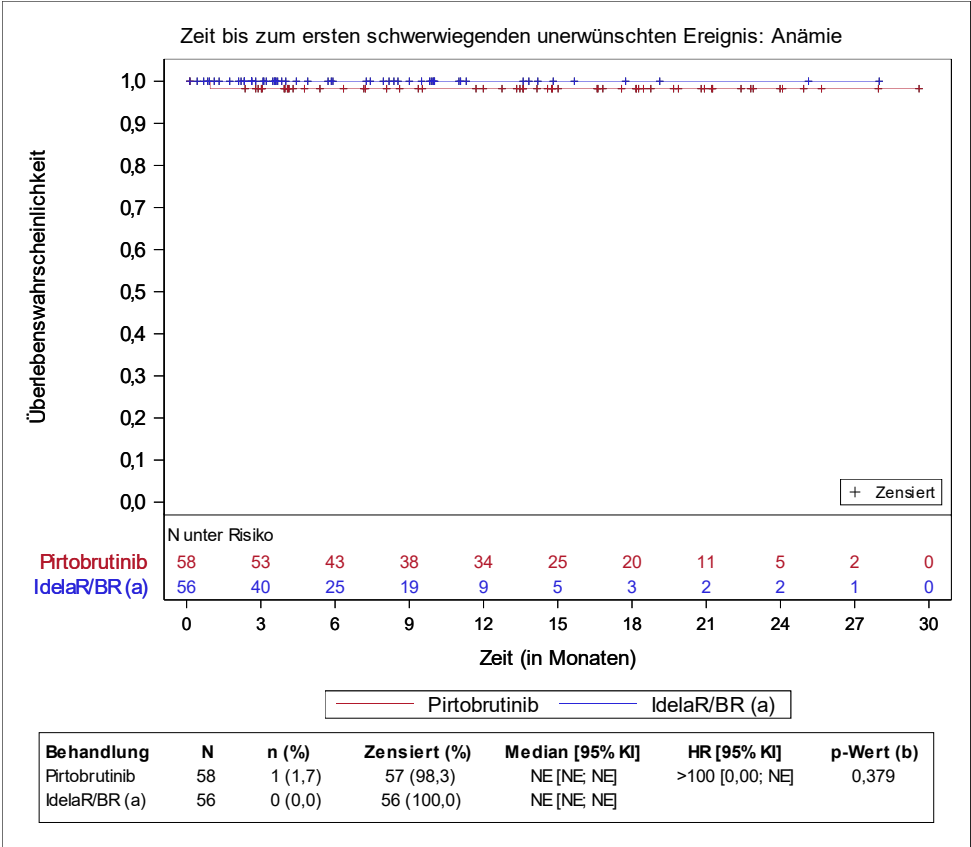
Abbildung 9.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Anämie
Grad < 3: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-
Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der
Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit
Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_an2aesi_saftb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee
14NOV2024 / 08:31

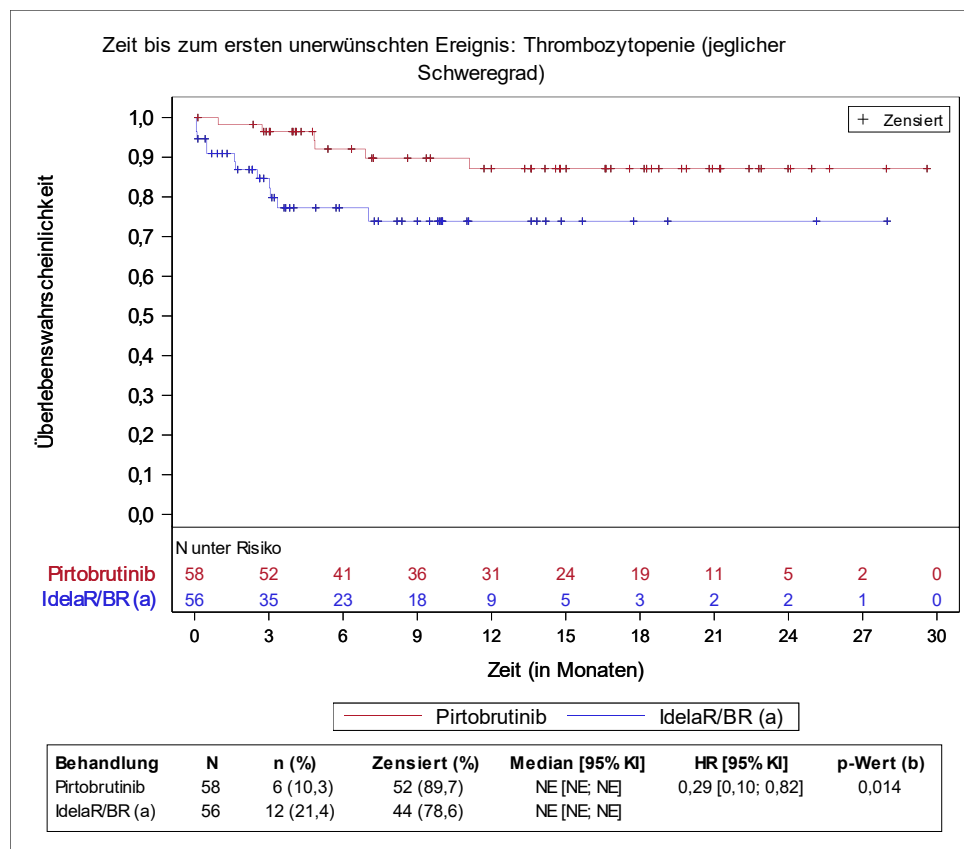
Abbildung 9.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ansaesi_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 19.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

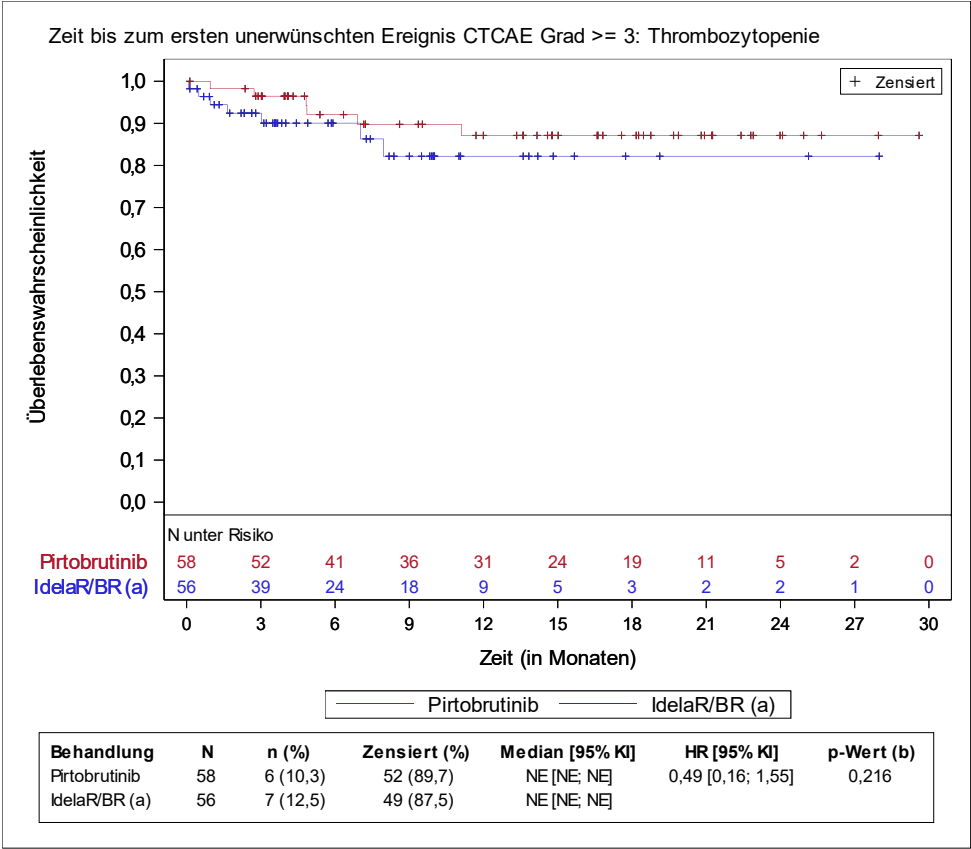
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tcaesi_saftb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

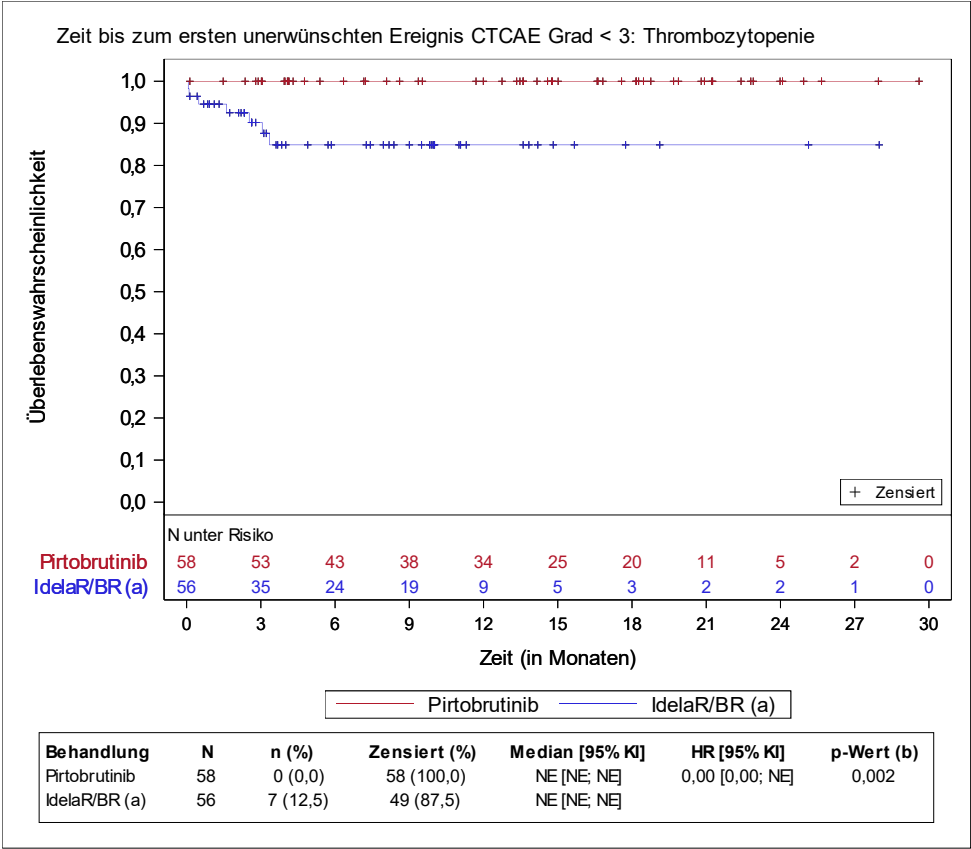
Abbildung 19.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tc3aesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

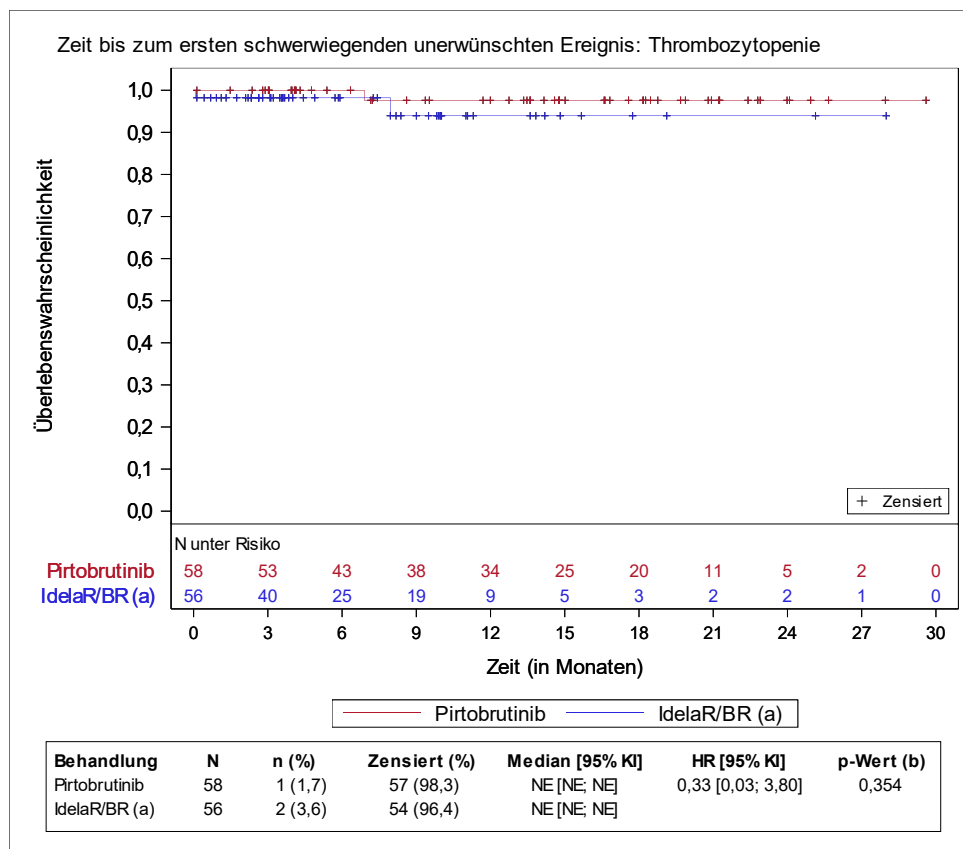
Abbildung 19.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Thrombozytopenie
Grad < 3: Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tc2aesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 19.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

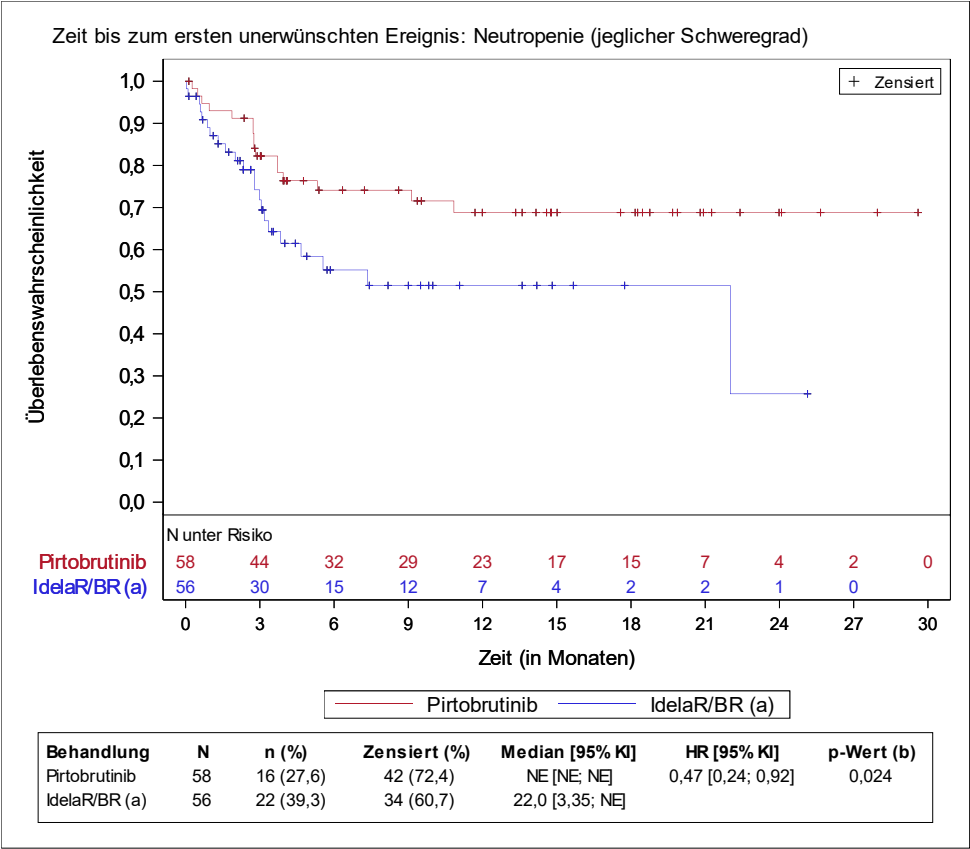
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tcsaesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee

14NOV2024 / 08:31

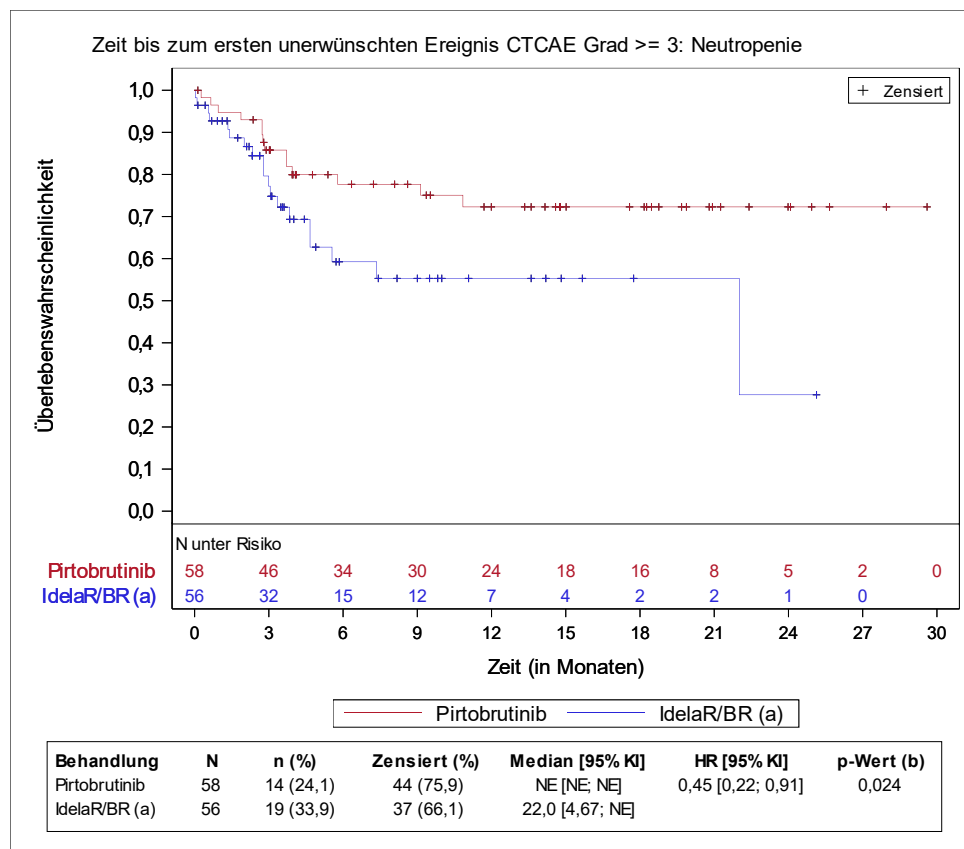
Abbildung 17.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_neaesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 17.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

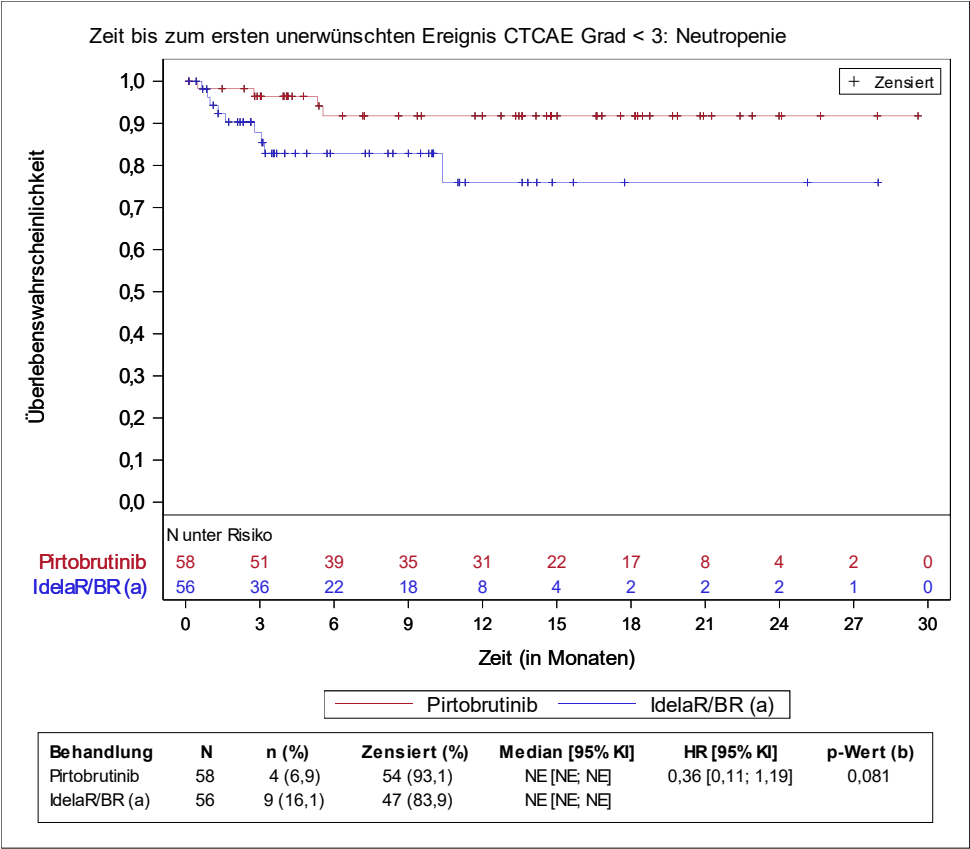
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ne3aesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

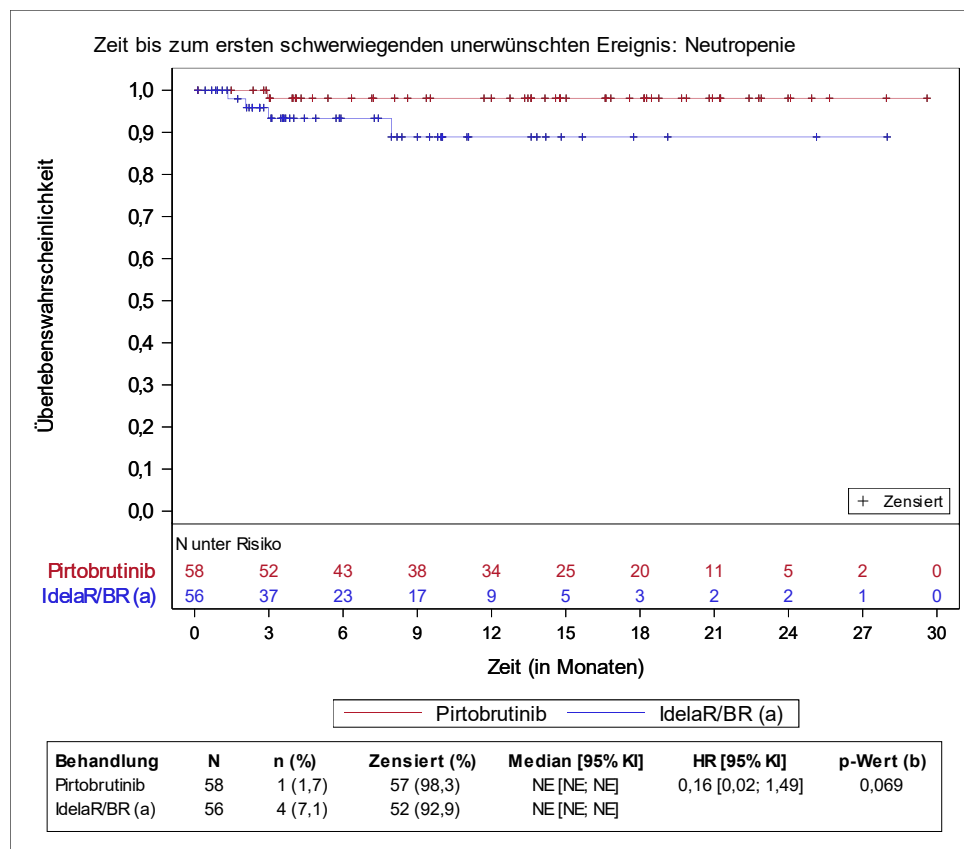
Abbildung 17.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Neutropenie
Grad < 3: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ne2aesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 17.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

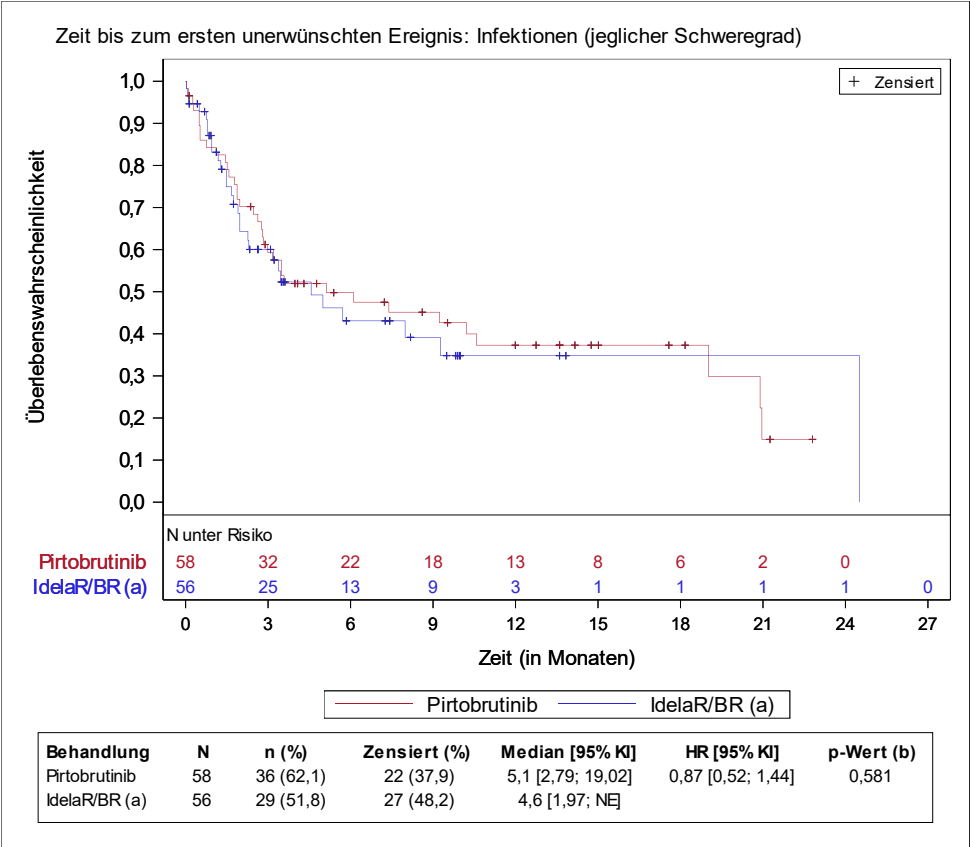
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_nesaesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

14NOV2024 / 08:31

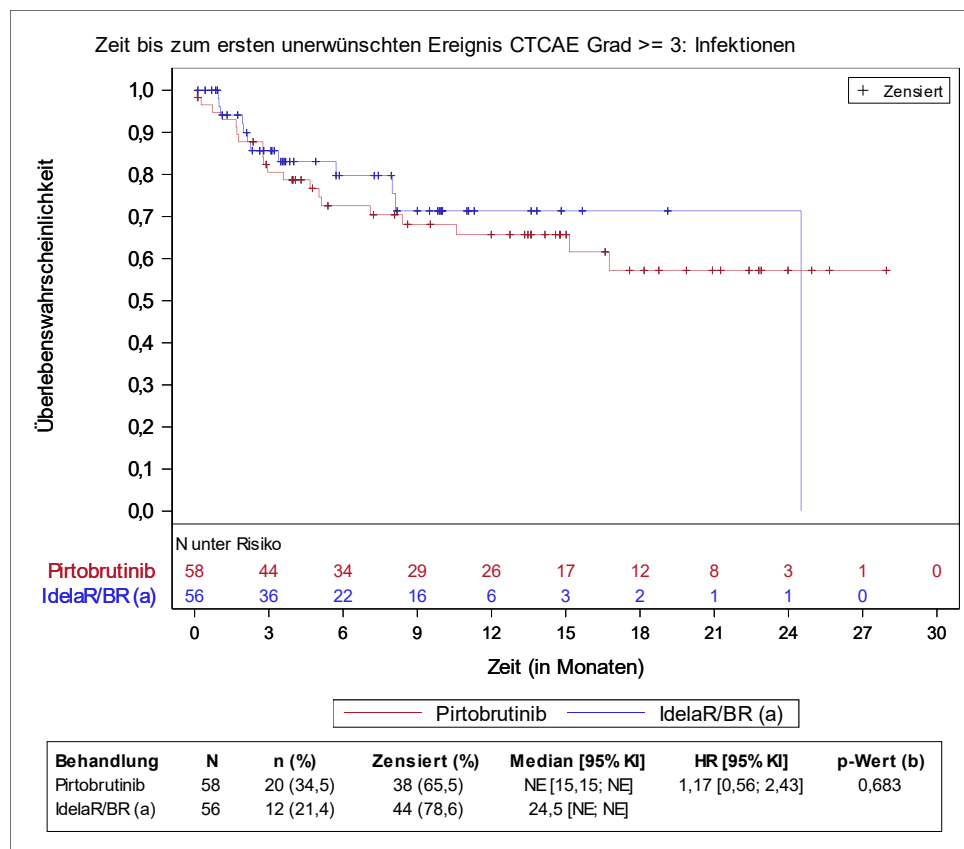
Abbildung 15.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inaesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 15.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

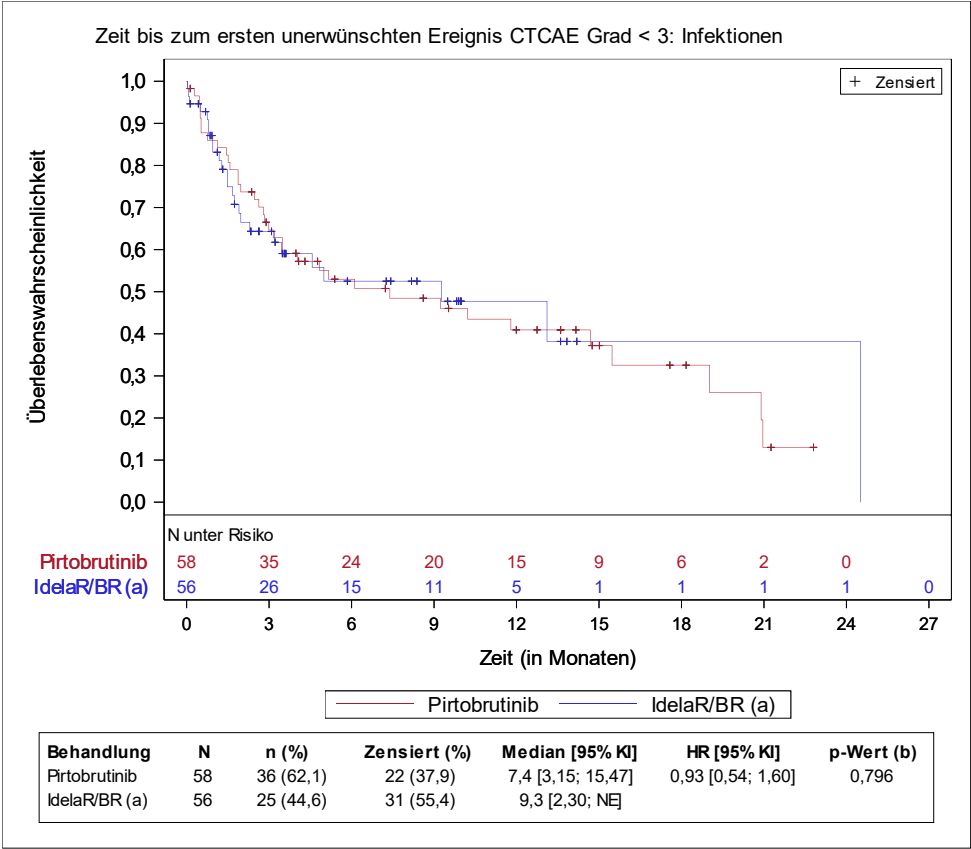
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in3aesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

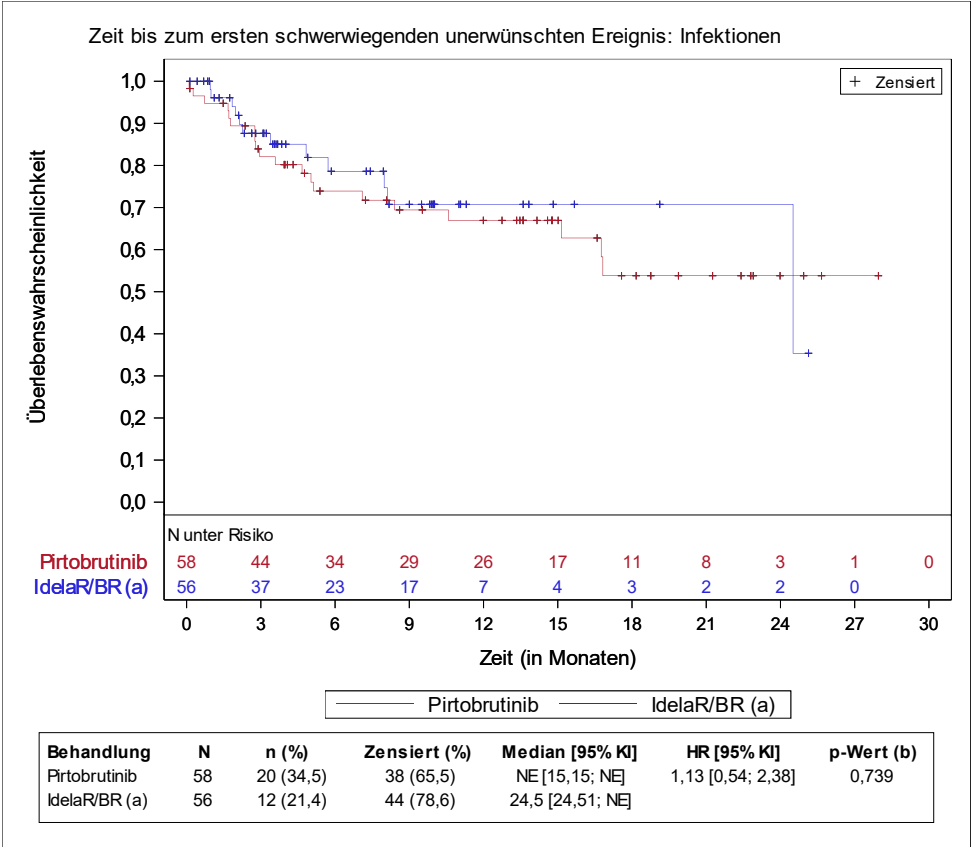
Abbildung 15.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen
Grad < 3: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in2aesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee
14NOV2024 / 08:31

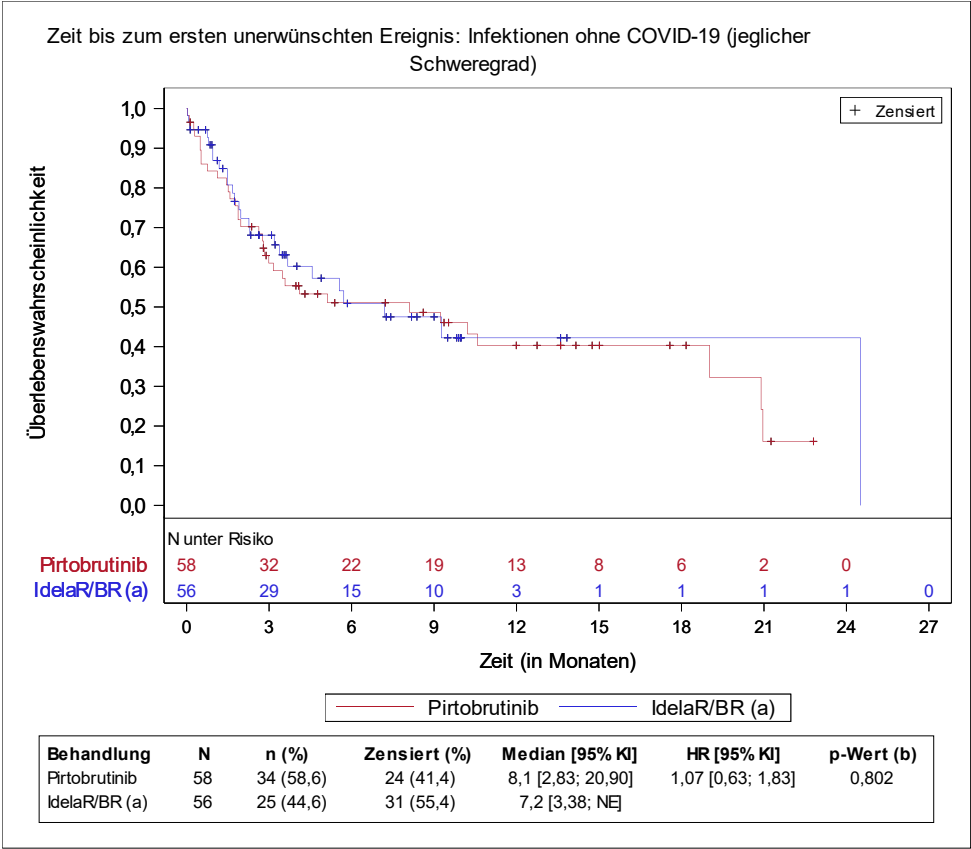
Abbildung 15.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_insaesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

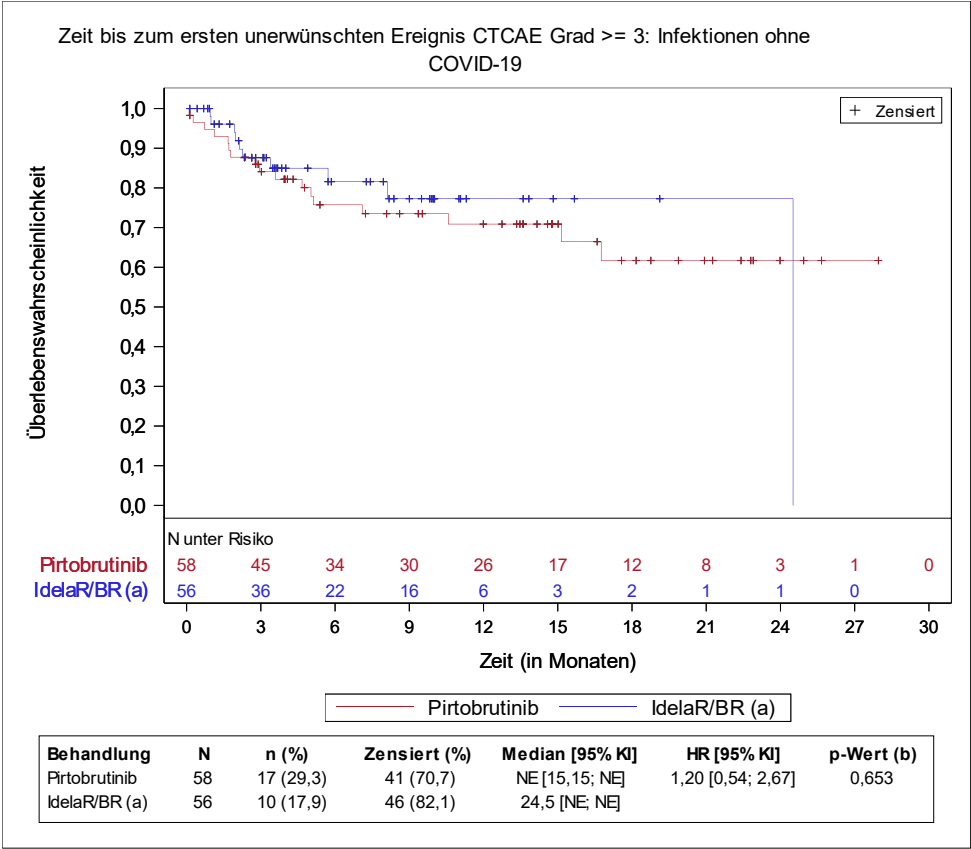
Abbildung 16.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inoaei_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

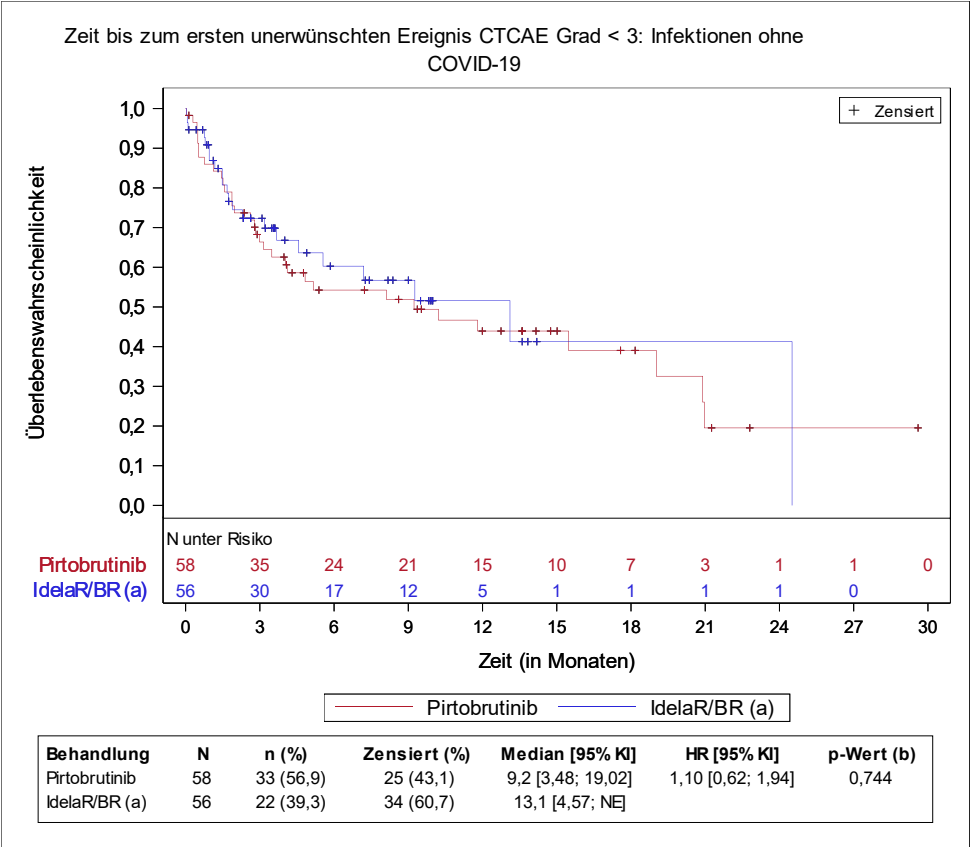
Abbildung 16.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino3aesi_saftb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

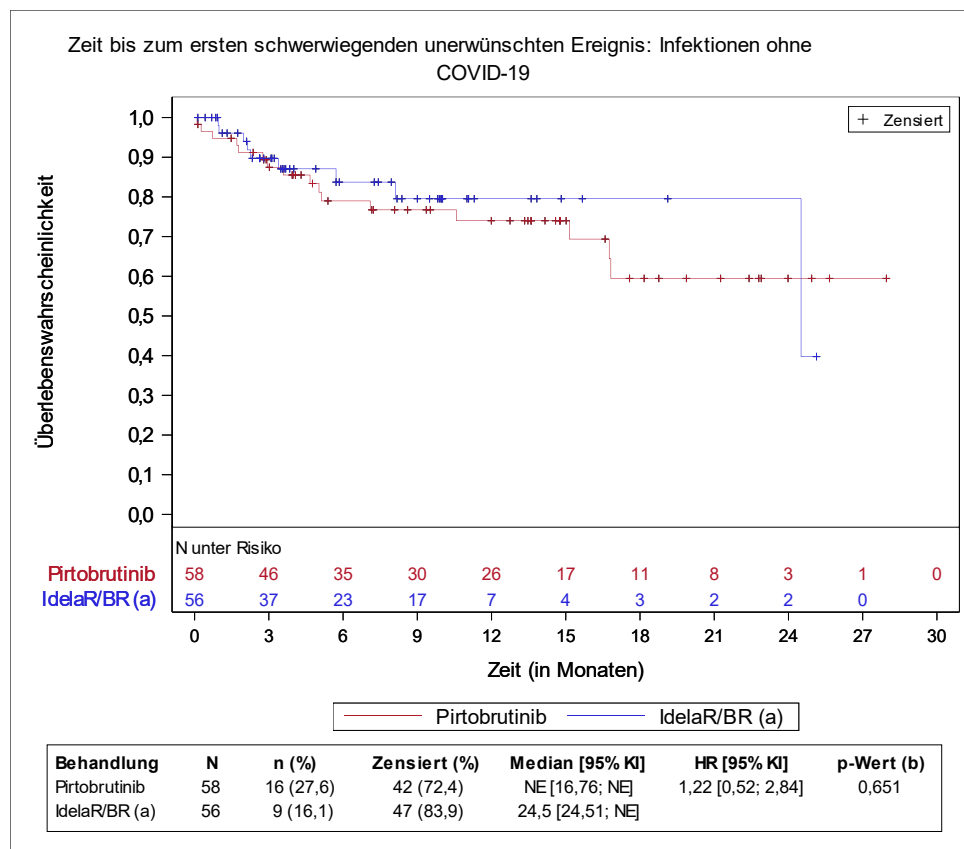
Abbildung 16.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino2aesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 16.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

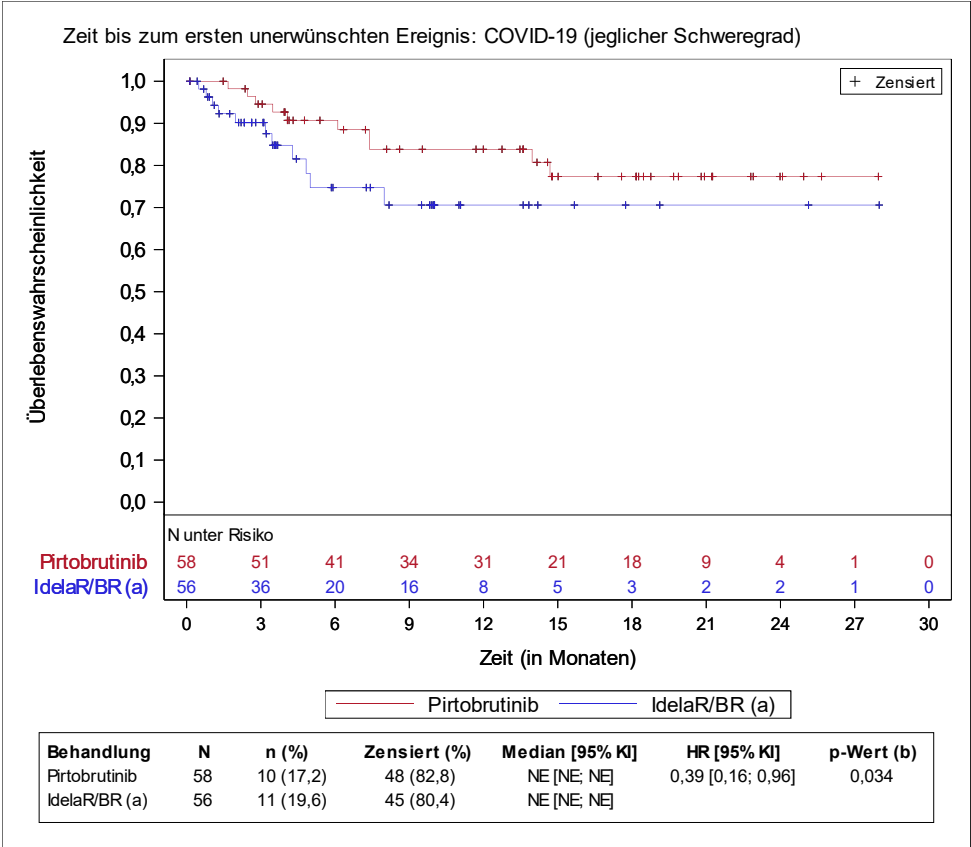
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inosaesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

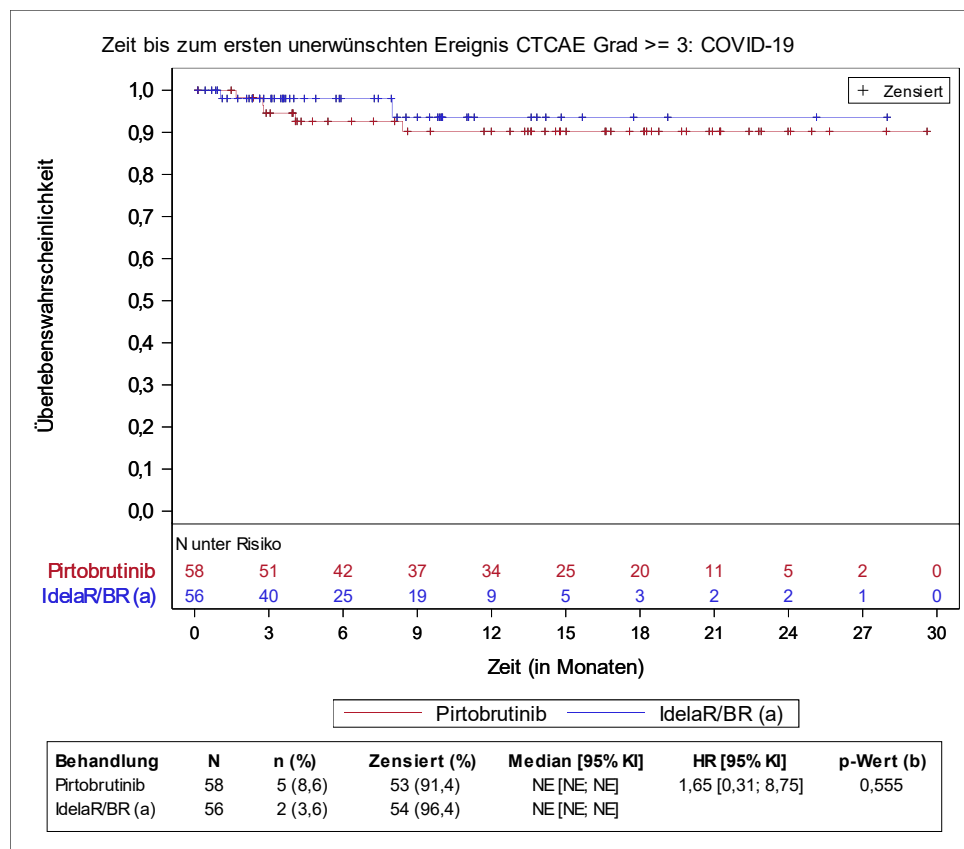
Abbildung 13.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: COVID-19 (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_covaesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 13.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

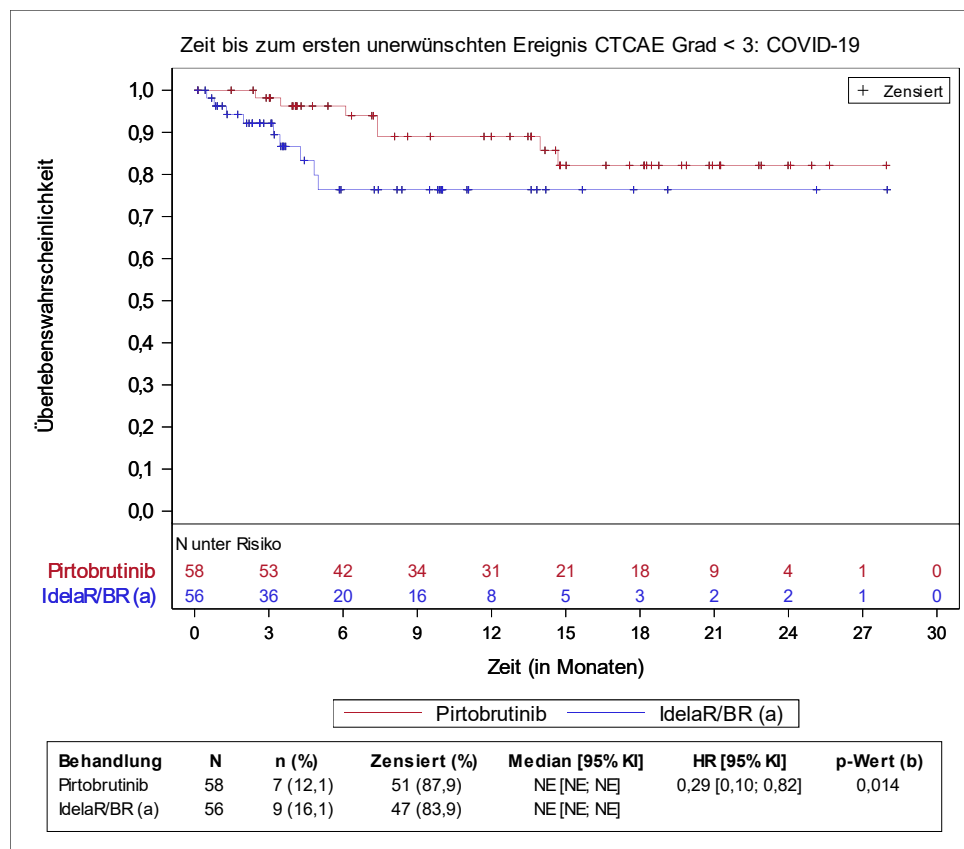
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_cov3aesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

14NOV2024 / 08:31

Abbildung 13.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: COVID-19
Grad < 3: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-
Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

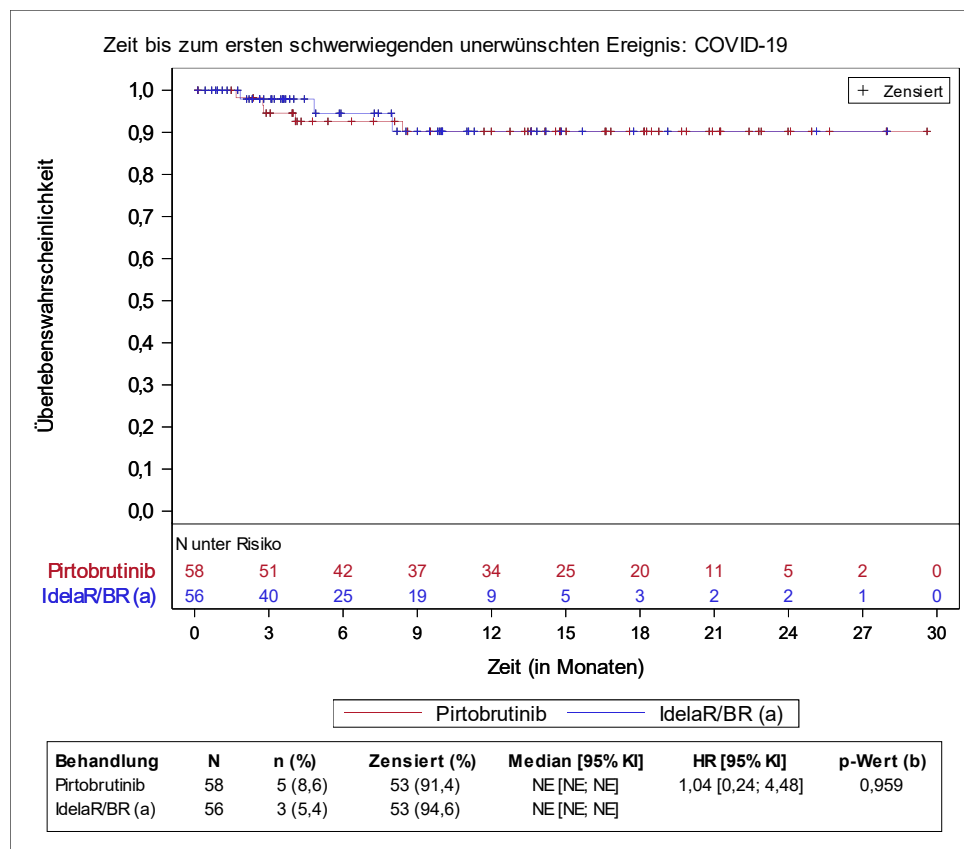
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_cov2aesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee

14NOV2024 / 08:31

Abbildung 13.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

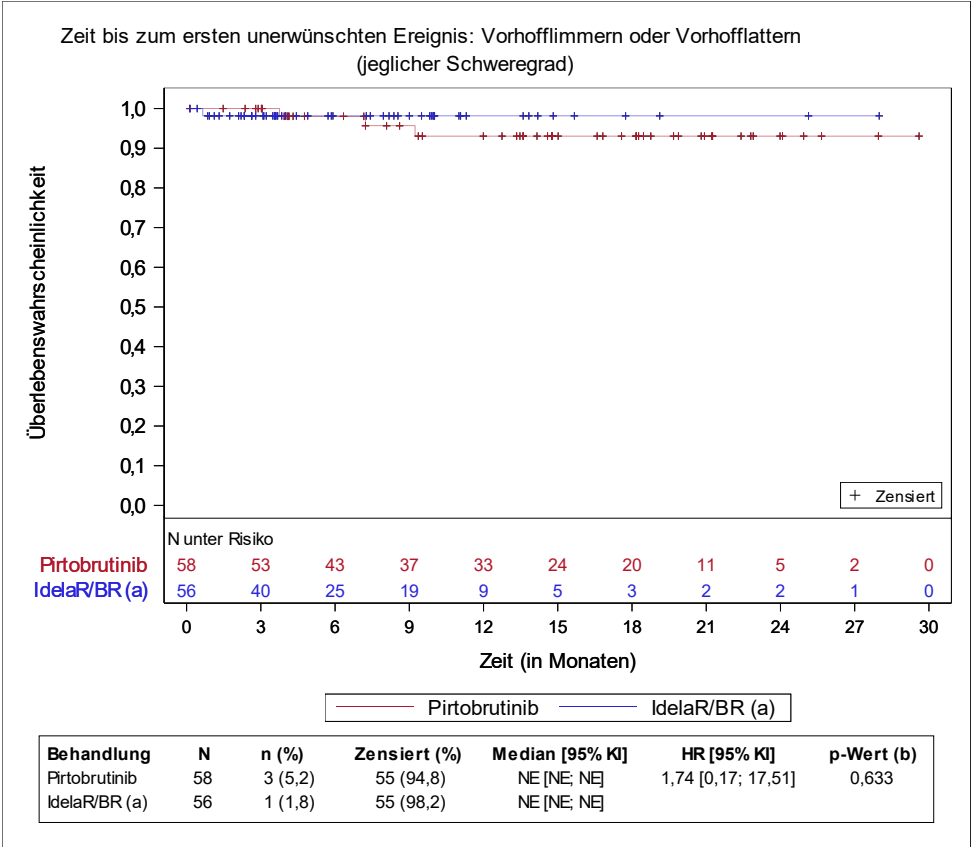
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_covsaesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

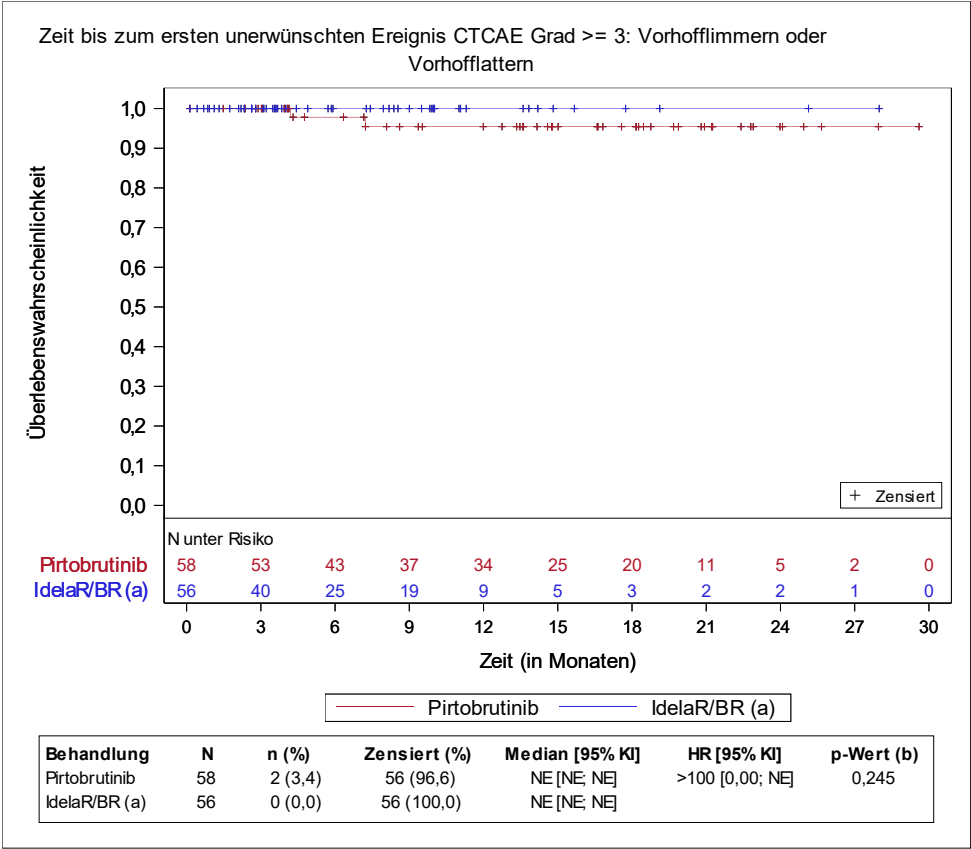
Abbildung 10.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_afaes_i_safb.rf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

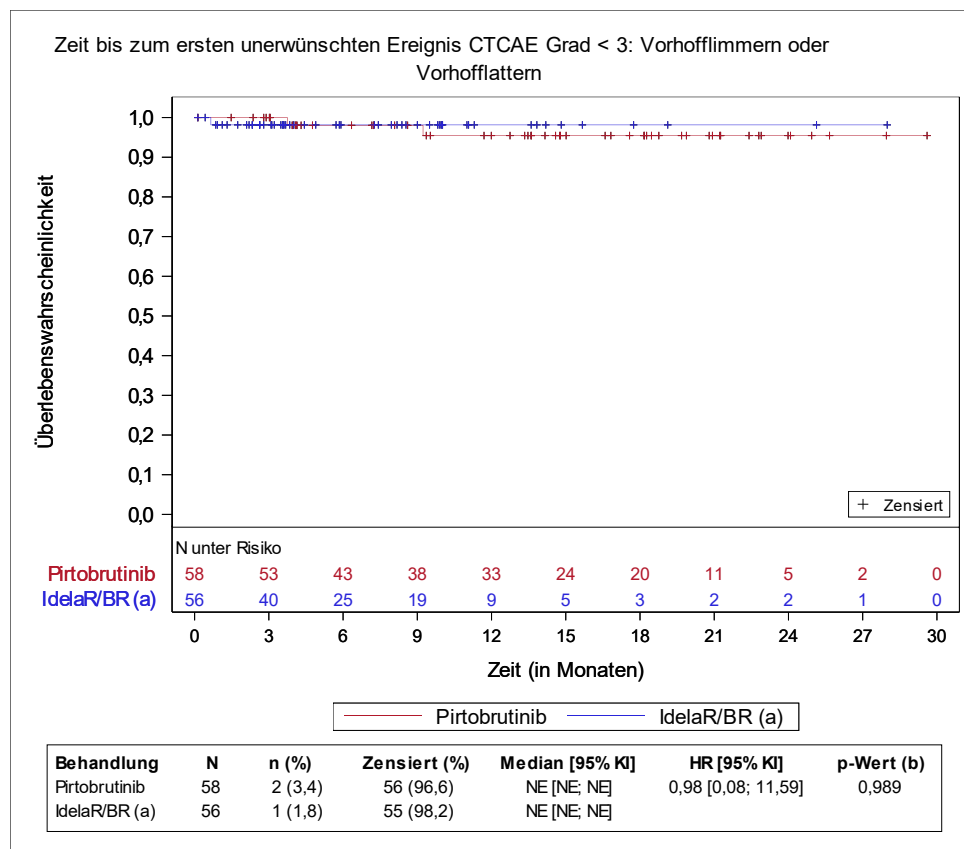
Abbildung 10.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_af3aesi_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 10.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

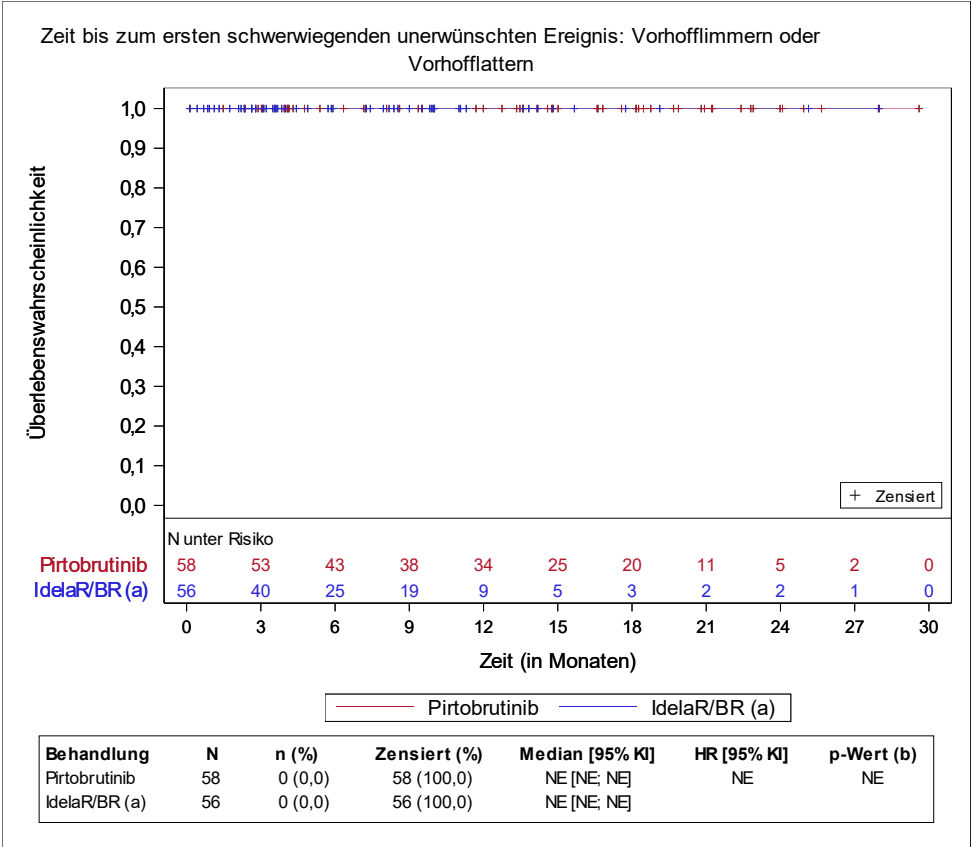
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_af2aesi_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 10.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



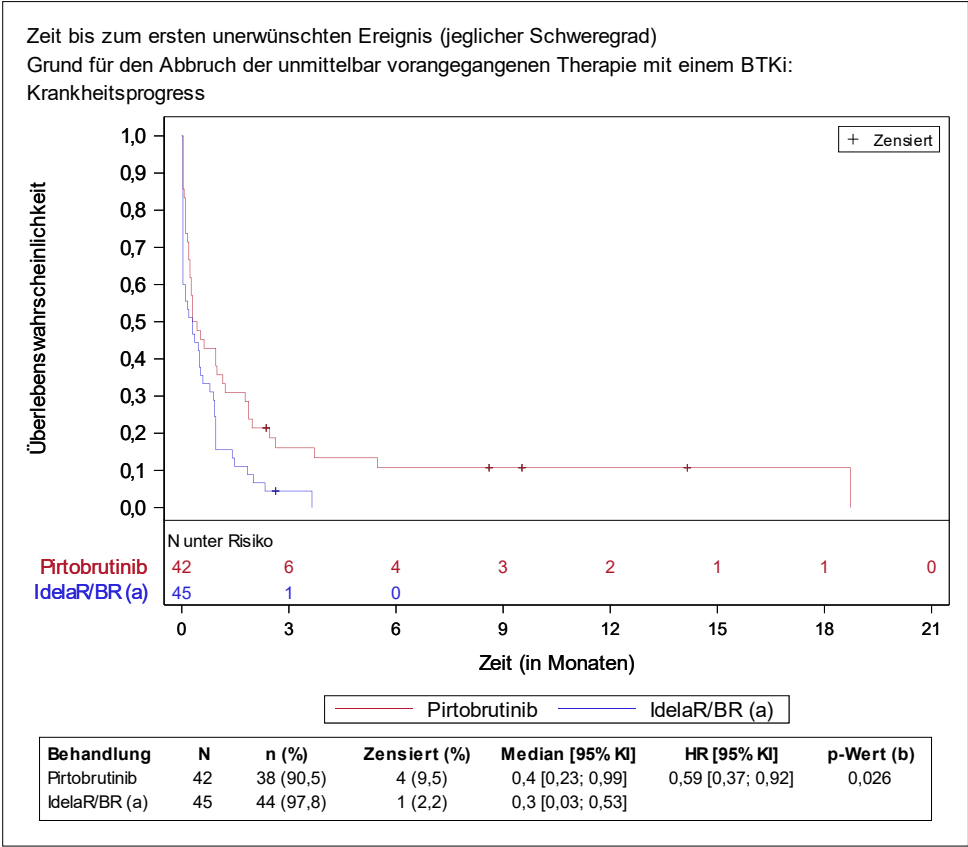
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_afsaesi_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Anhang 4-G1.7.2: Subgruppenanalysen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

Anhang 4-G1.7.3: Kaplan-Meier Plots Subgruppen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

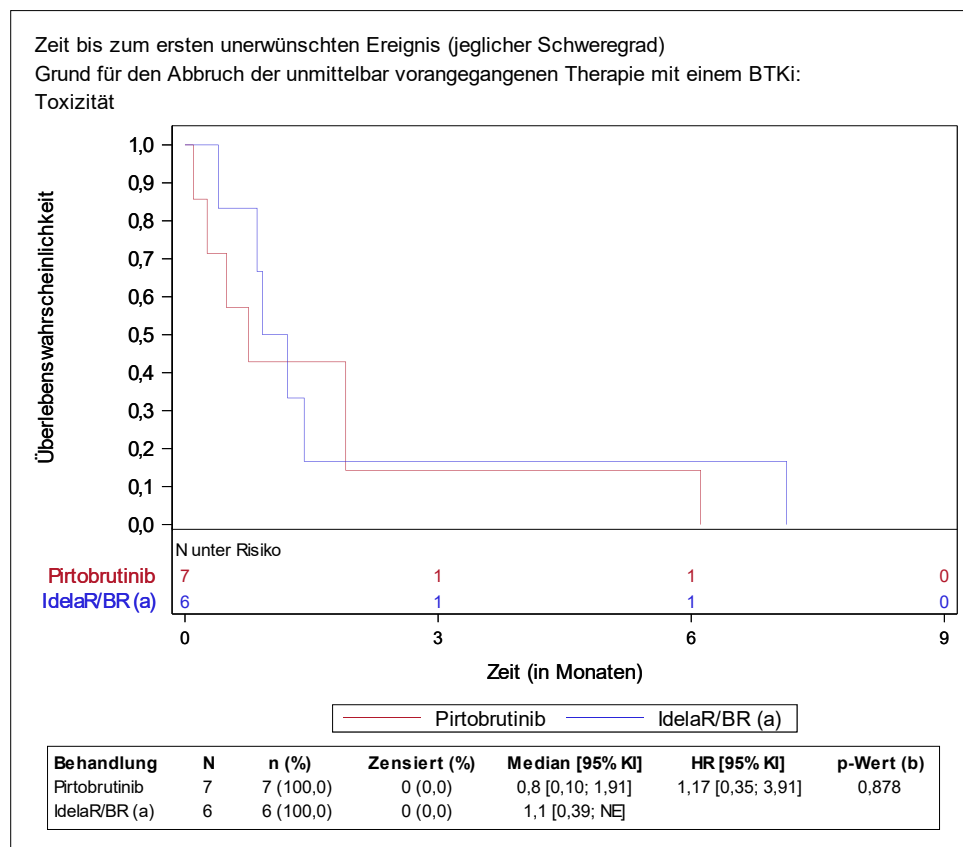
Abbildung 79.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi: Krankheitsprogress - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tae_sub_drrbtkpb1_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 79.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi: Toxizität - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

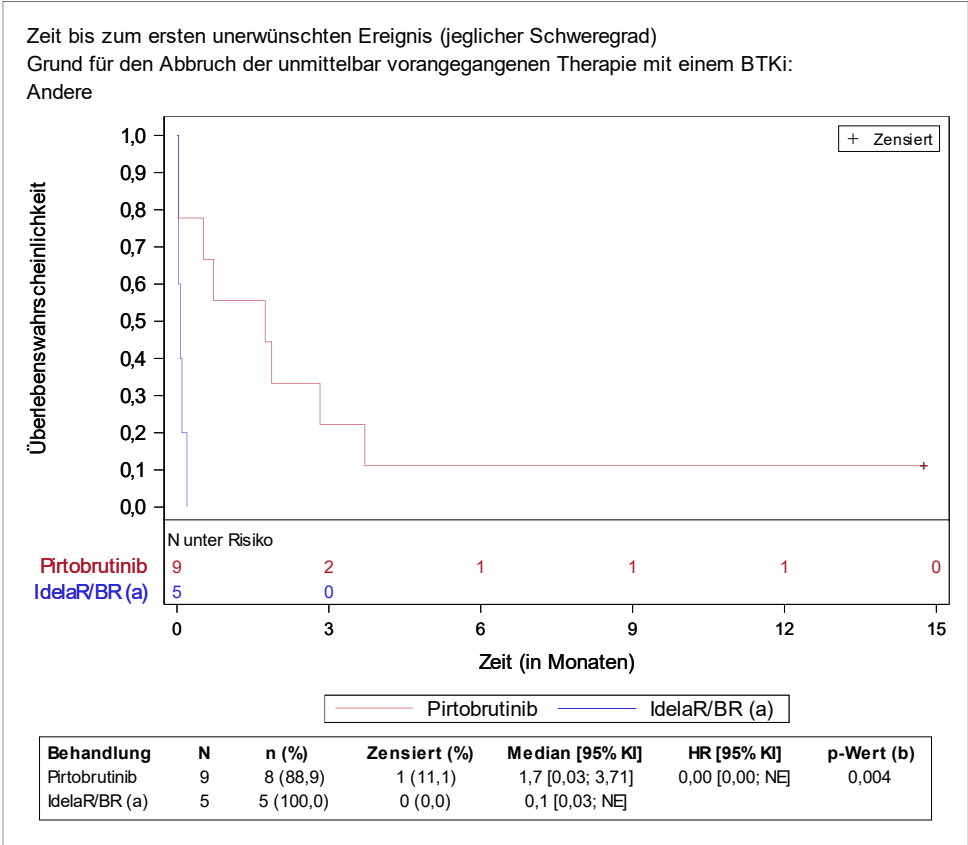
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tae_sub_drrbtkpb2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

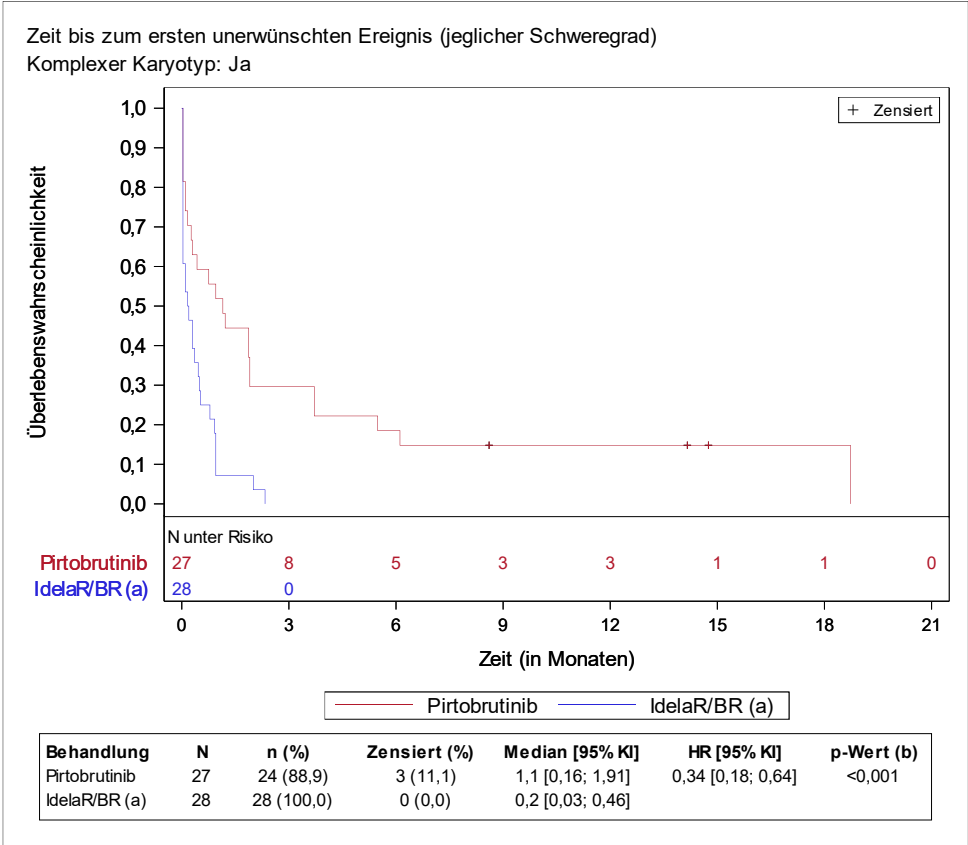
Abbildung 79.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi: Andere - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tea_sub_drrbtkpb3_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
07DEC2024 / 06:12

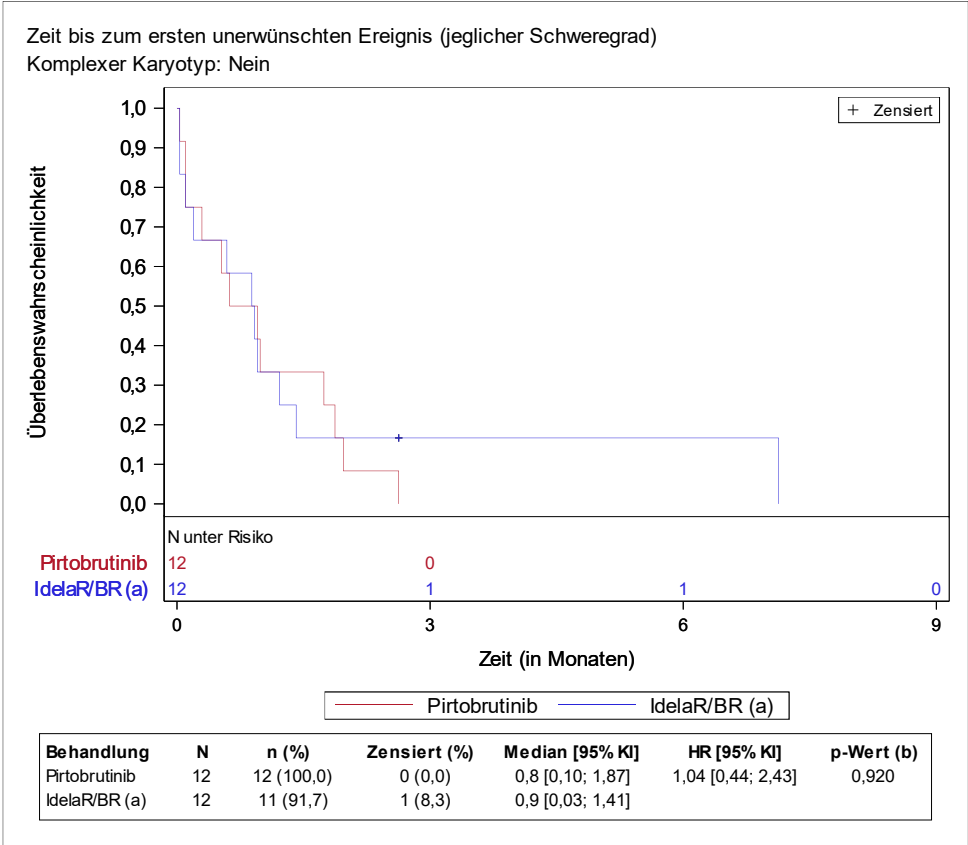
Abbildung 79.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tae_sub_karyoty1_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

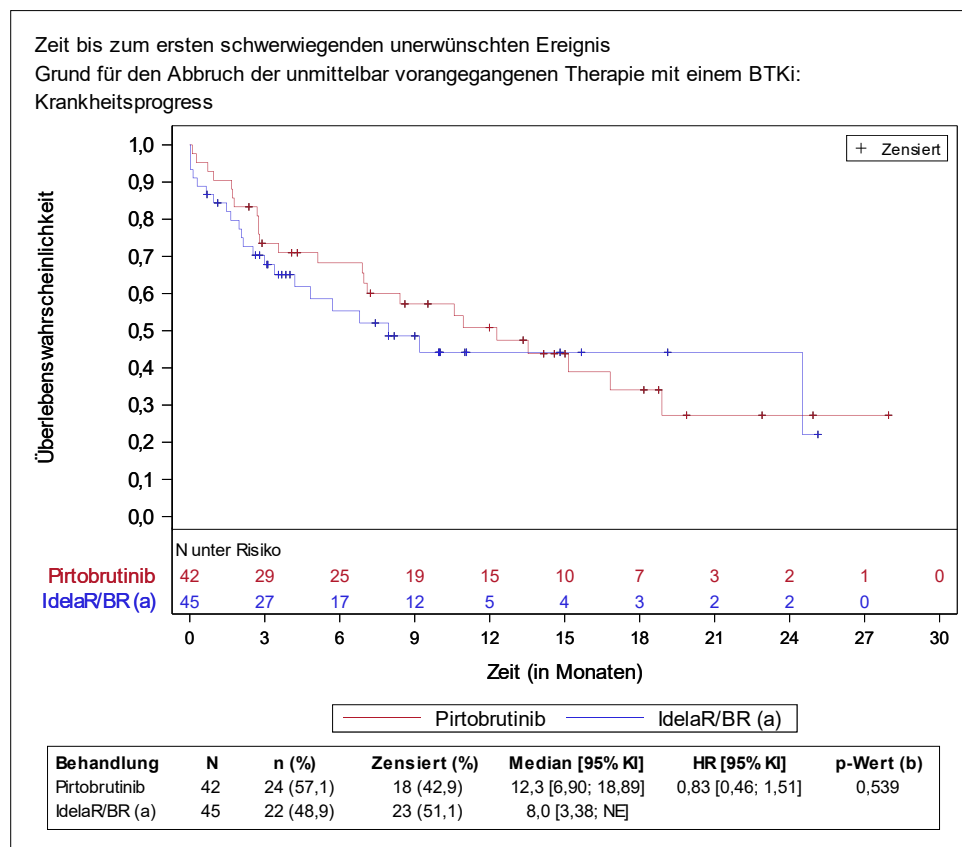
Abbildung 79.5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tea_sub_karyoty2_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 80.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, Subgruppenanalyse für Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi: Krankheitsprogress - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

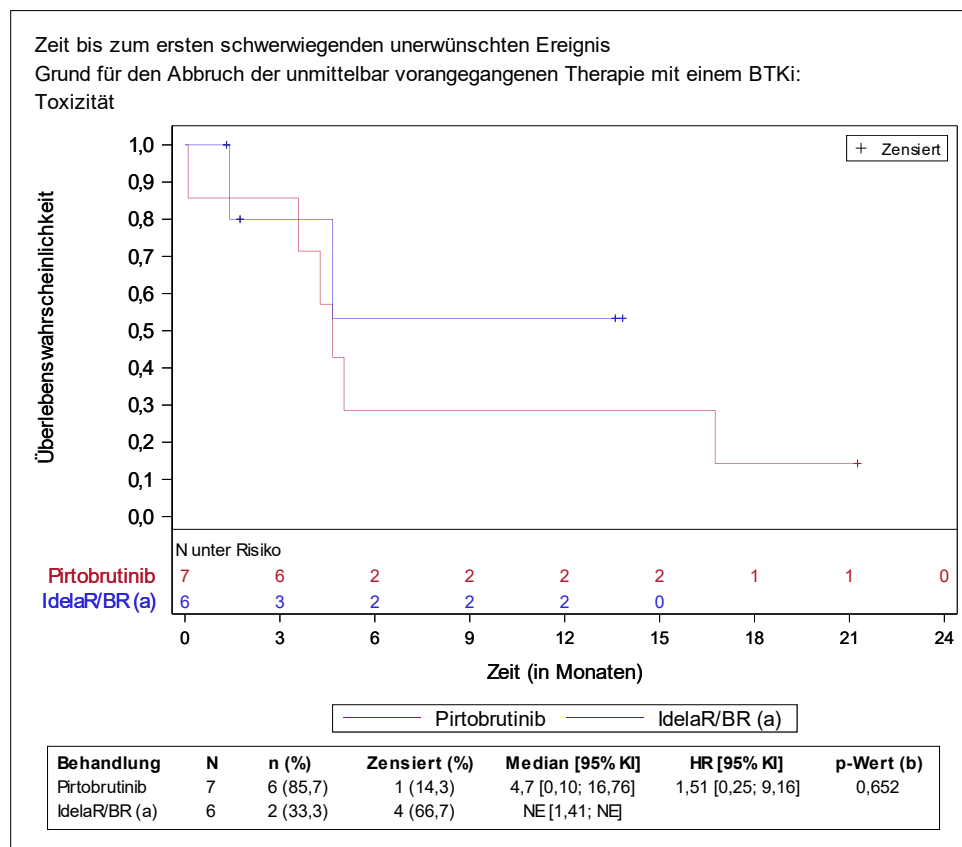
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_sae_sub_drrbtkpb1_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 80.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, Subgruppenanalyse für Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi: Toxizität - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

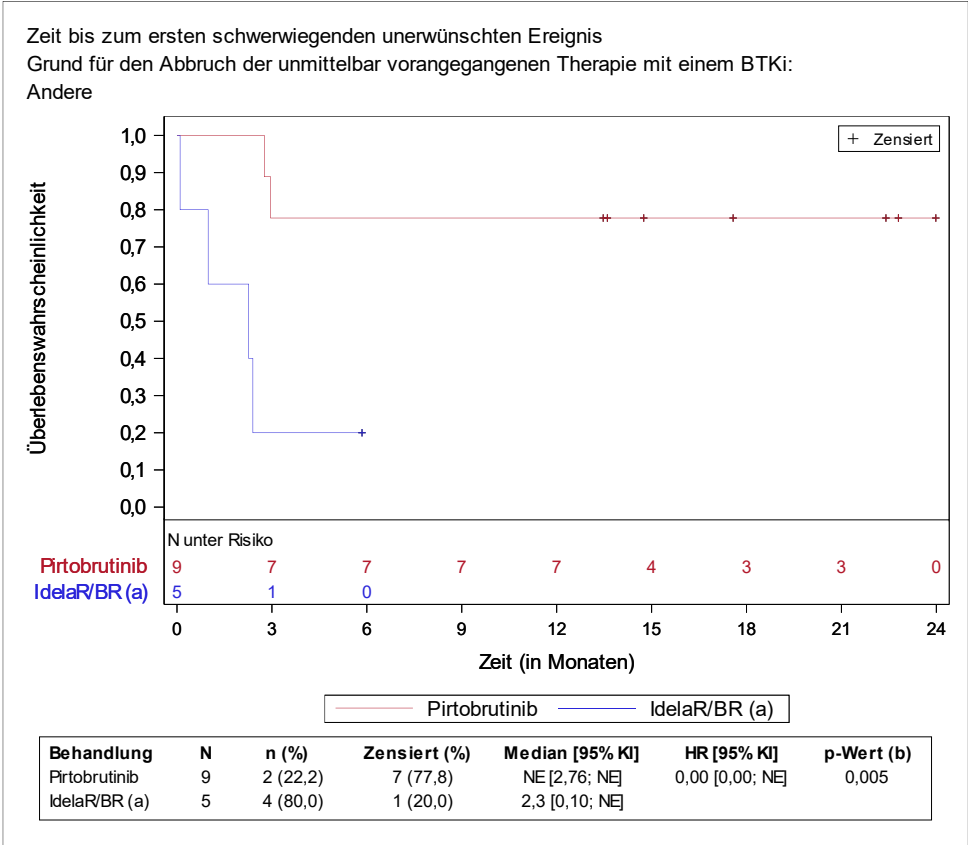
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_sae_sub_drrbtkpb2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

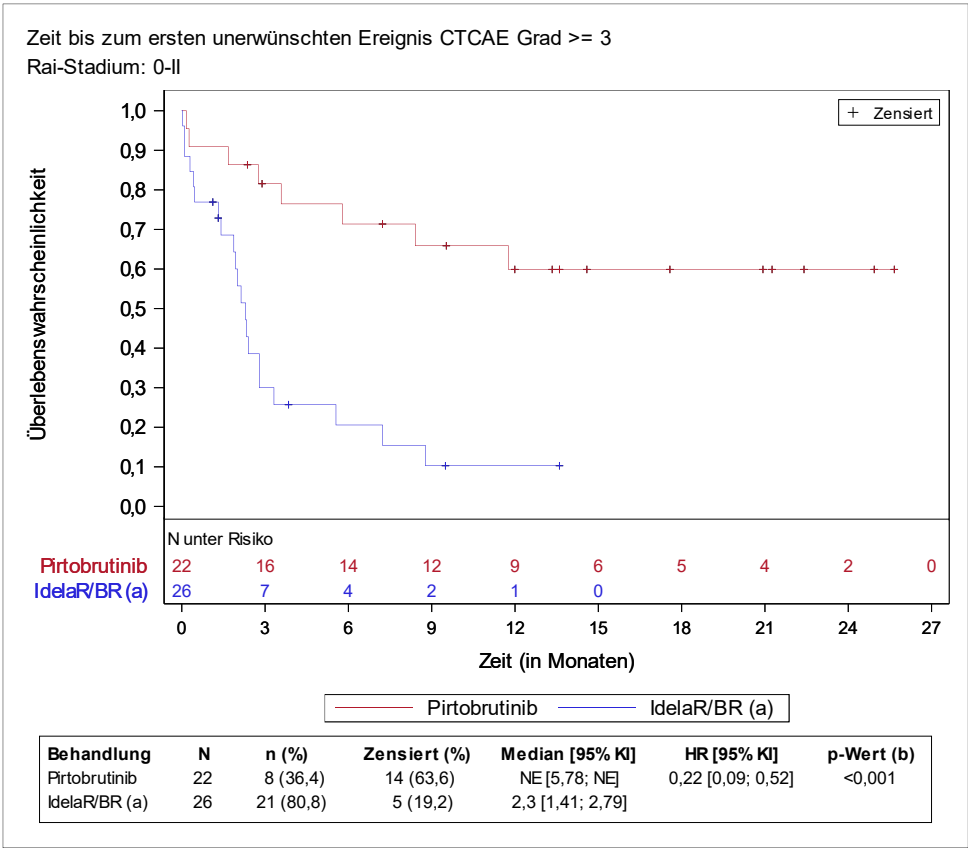
Abbildung 80.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, Subgruppenanalyse für Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi: Andere - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_sae_sub_drrbtkpb3_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

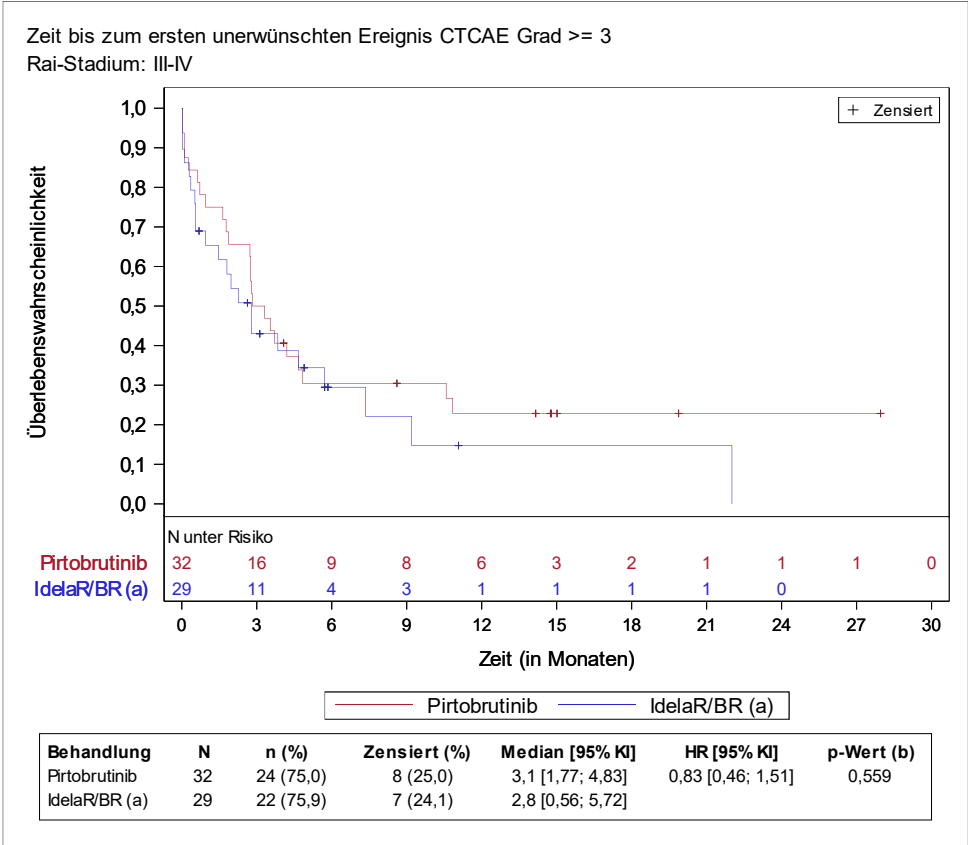
Abbildung 81.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Rai-Stadium: 0-II - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_raistage1_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

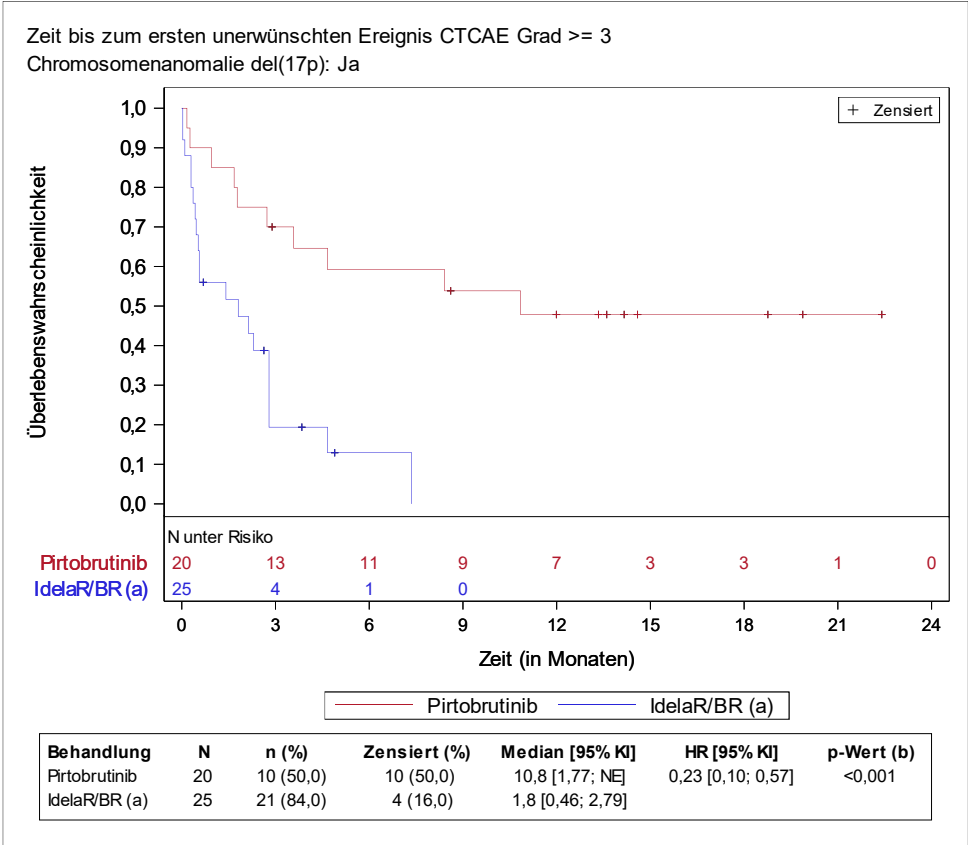
Abbildung 81.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Rai-Stadium: III-IV - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_raistage2_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

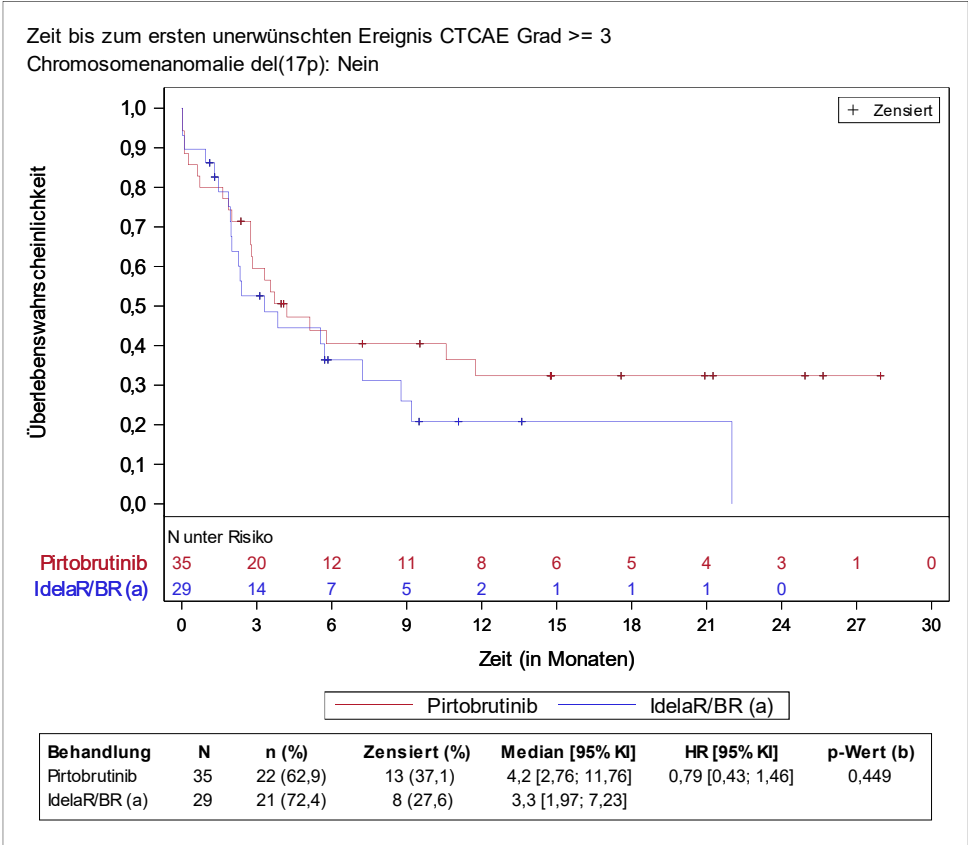
Abbildung 81.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Chromosomenanomalie del(17p): Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_p17dp1_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

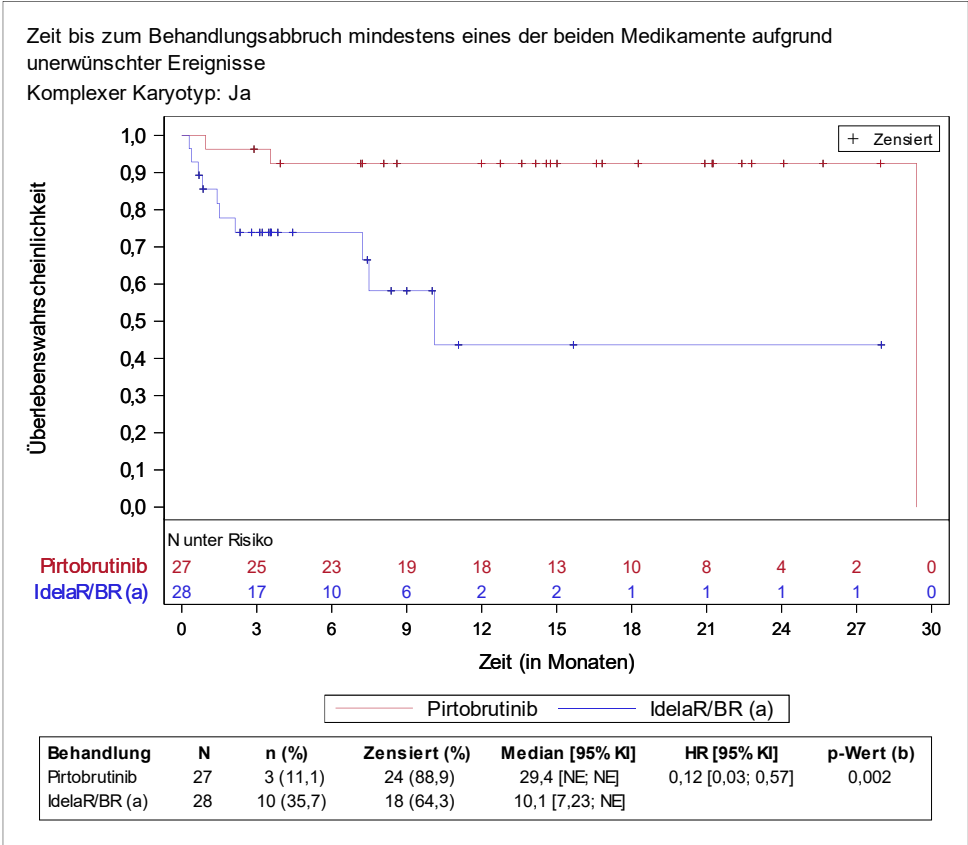
Abbildung 81.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Chromosomenanomalie del(17p): Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_p17dp2_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

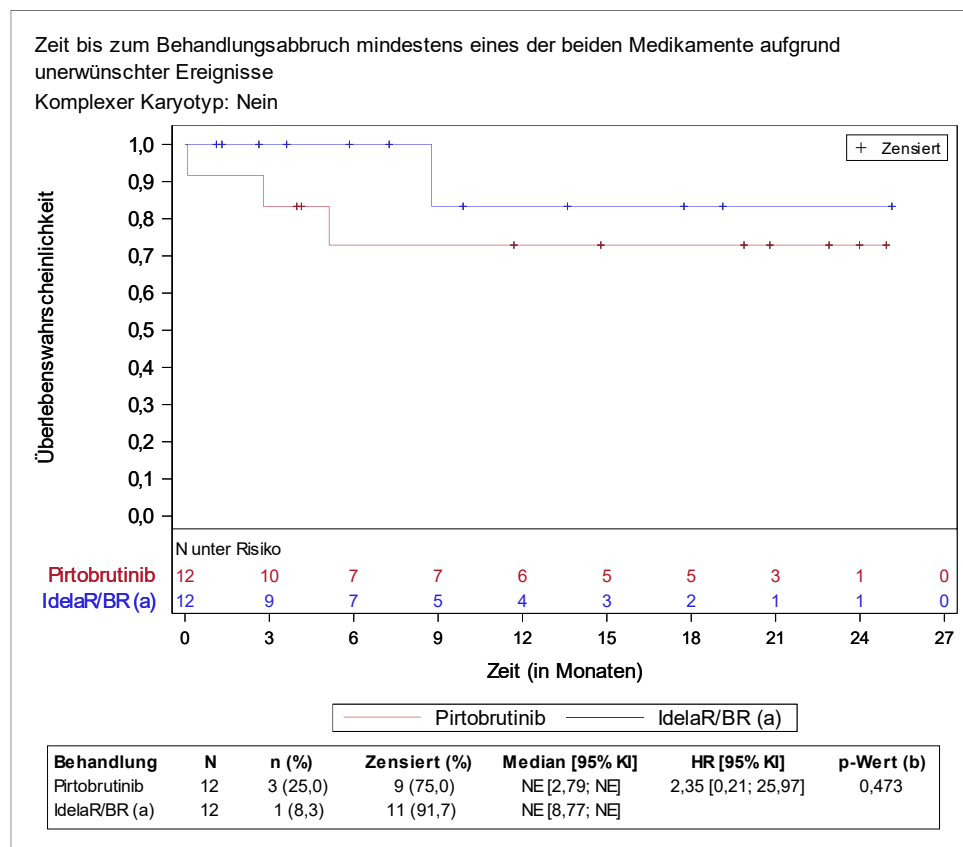
Abbildung 82.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse, Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aedstany_sub_karyoty1_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 82.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse, Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

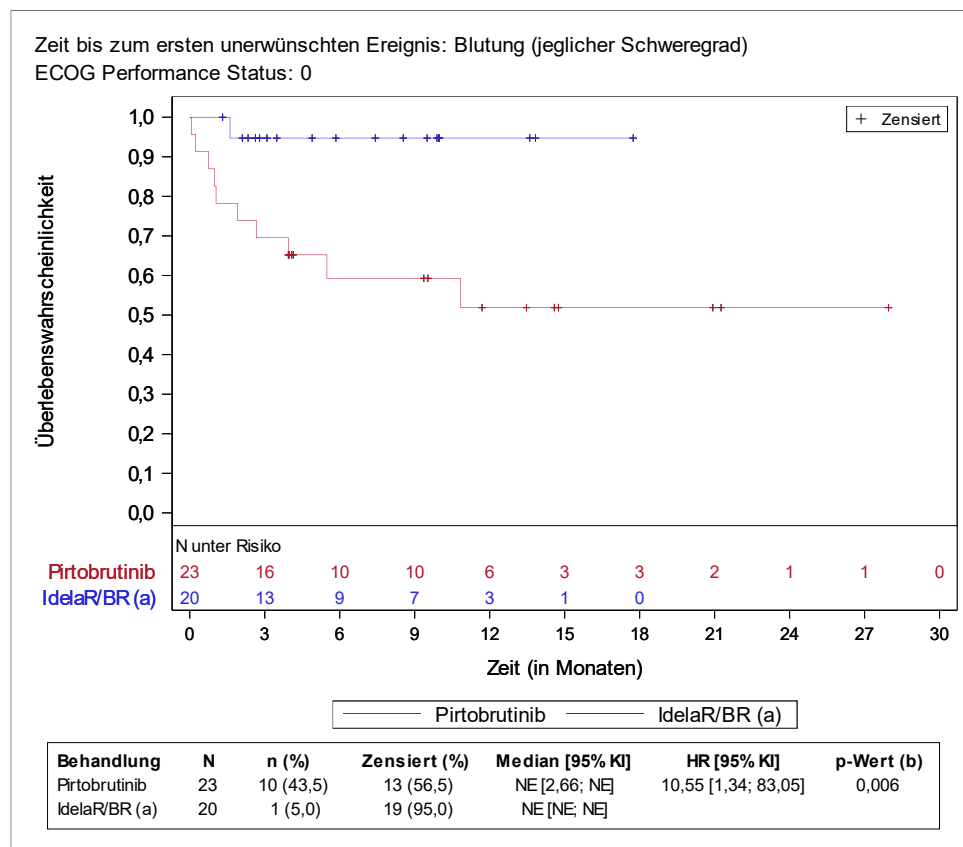
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aedstany_sub_karyoty2_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 83.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blutung (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

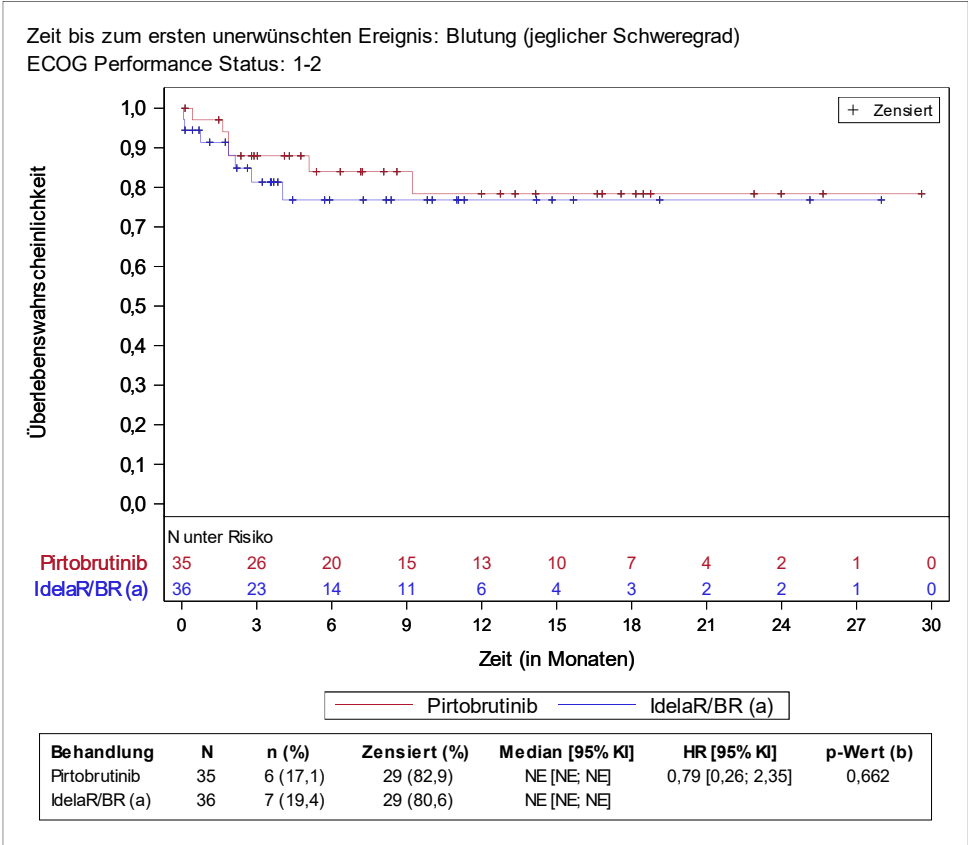
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_blaesi_sub_ecogpb1_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

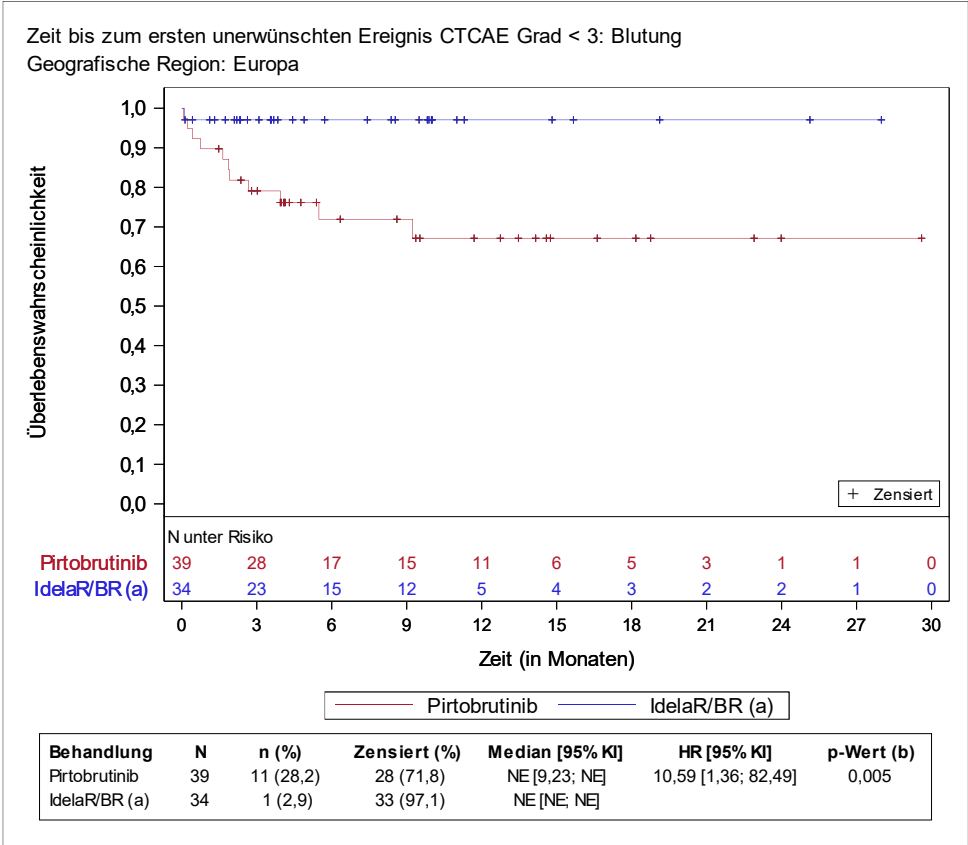
Abbildung 83.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blutung (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1-2 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_blaesi_sub_ecogpb2_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

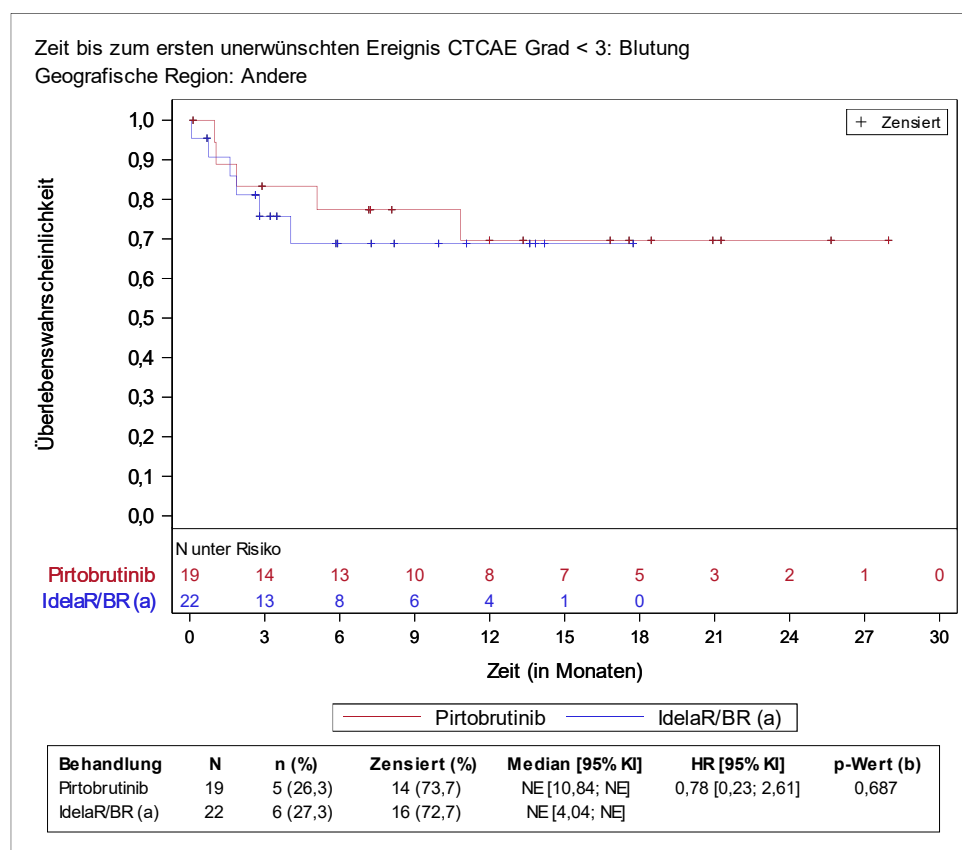
Abbildung 84.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung Grad < 3: Blutung, Subgruppenanalyse für Geografische Region: Europa - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_bl2aesi_sub_regpb1_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 84.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung
Grad < 3: Blutung, Subgruppenanalyse für Geografische Region: Andere - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

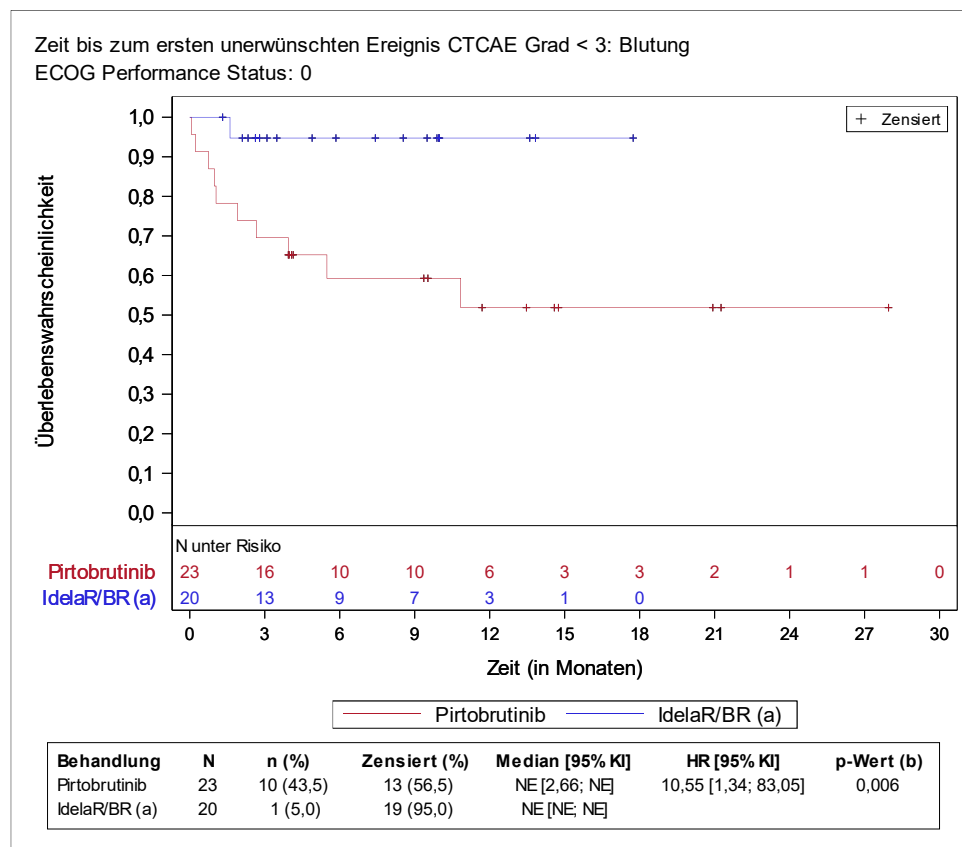
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_bl2aesi_sub_regpb2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

**Abbildung 84.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung
Grad < 3: Blutung, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)**



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

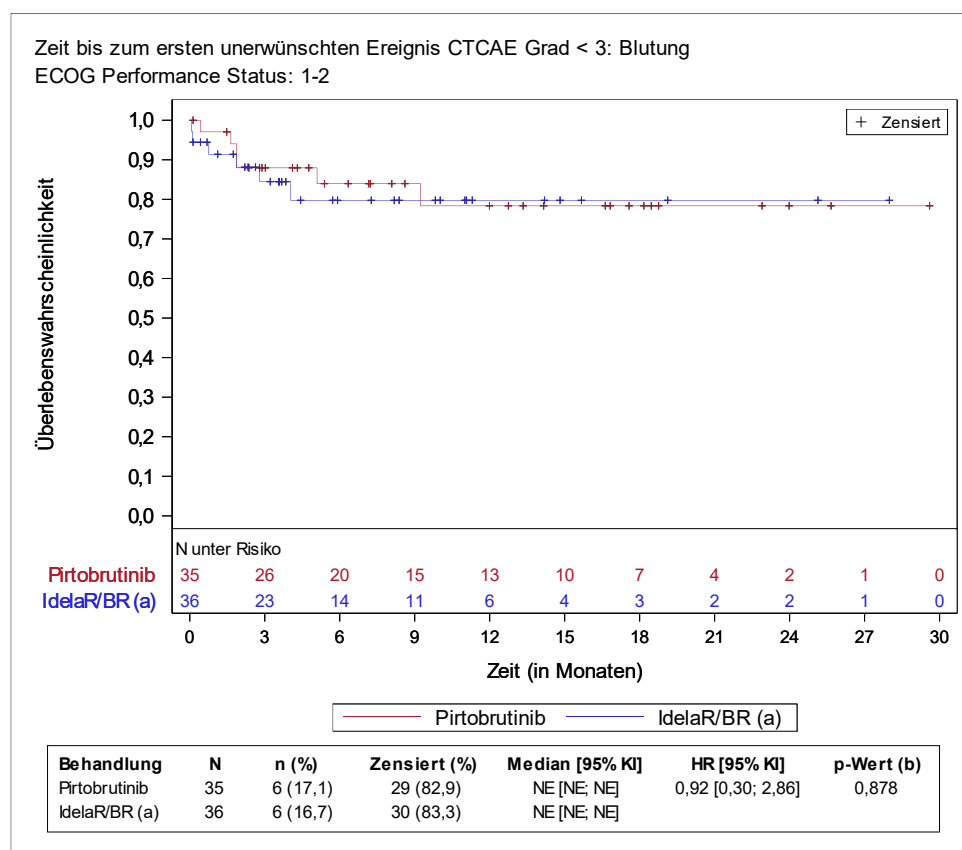
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_bl2aesi_sub_ecogpb1_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 84.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung
Grad < 3: Blutung, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1-2 - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

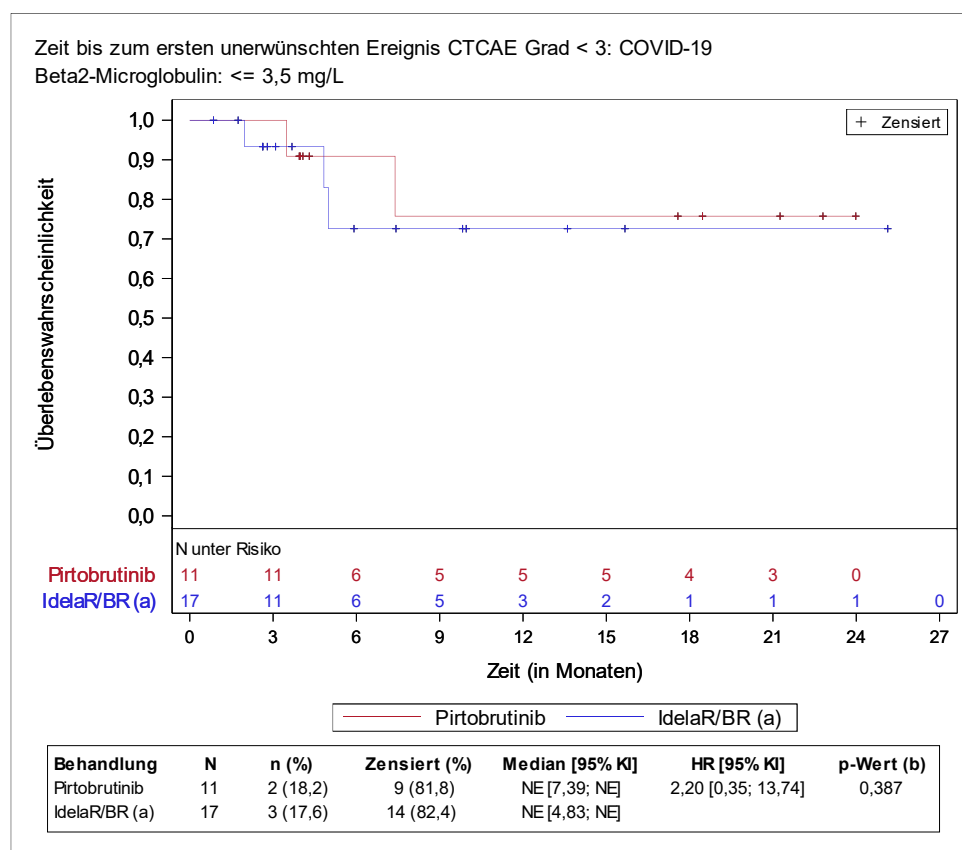
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_bl2aesi_sub_ecogpb2_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 85.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: COVID-19
Grad < 3: COVID-19, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: $\leq 3,5$ mg/L - Studie
CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

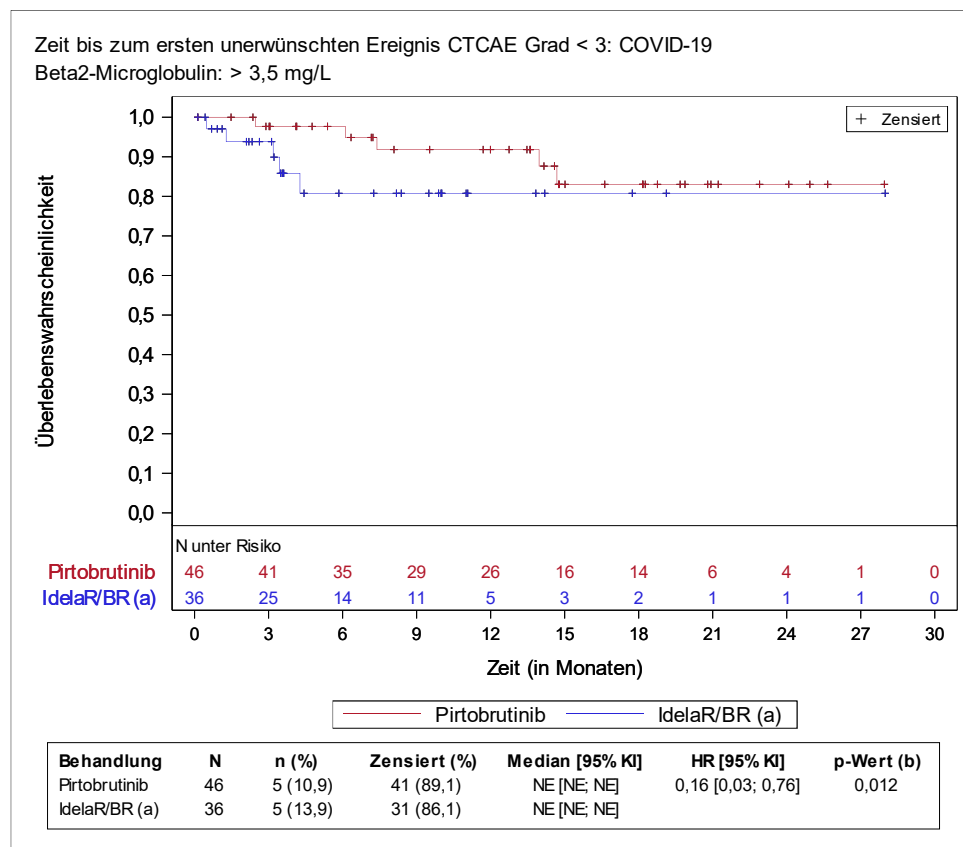
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_cov2aesi_sub_b2micg1_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 85.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: COVID-19
Grad < 3: COVID-19, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: > 3,5 mg/L - Studie
CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

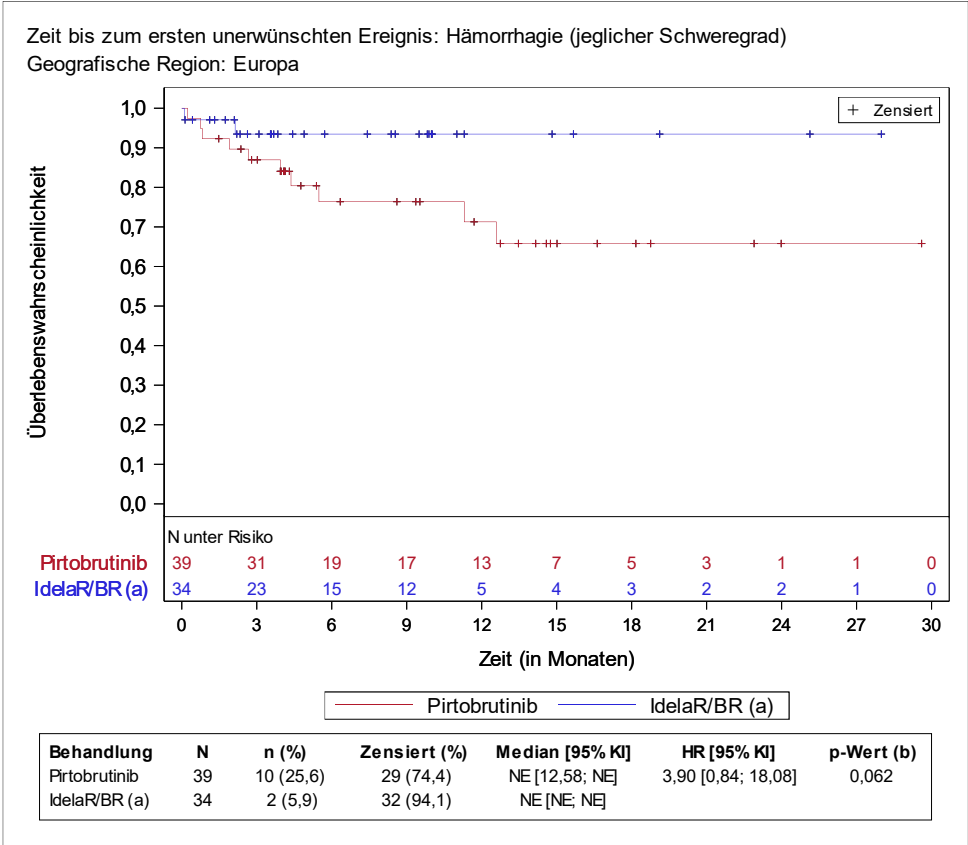
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_cov2aesi_sub_b2micg2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

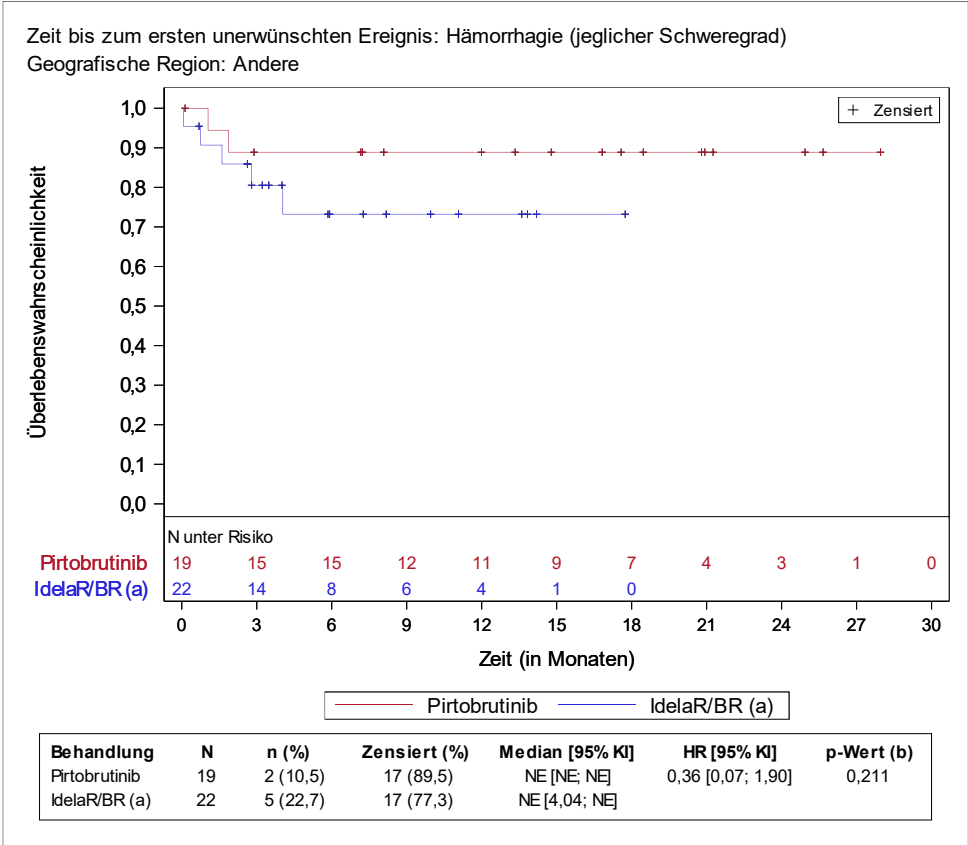
Abbildung 86.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Geografische Region: Europa - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_heaes_i_sub_regpb1_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

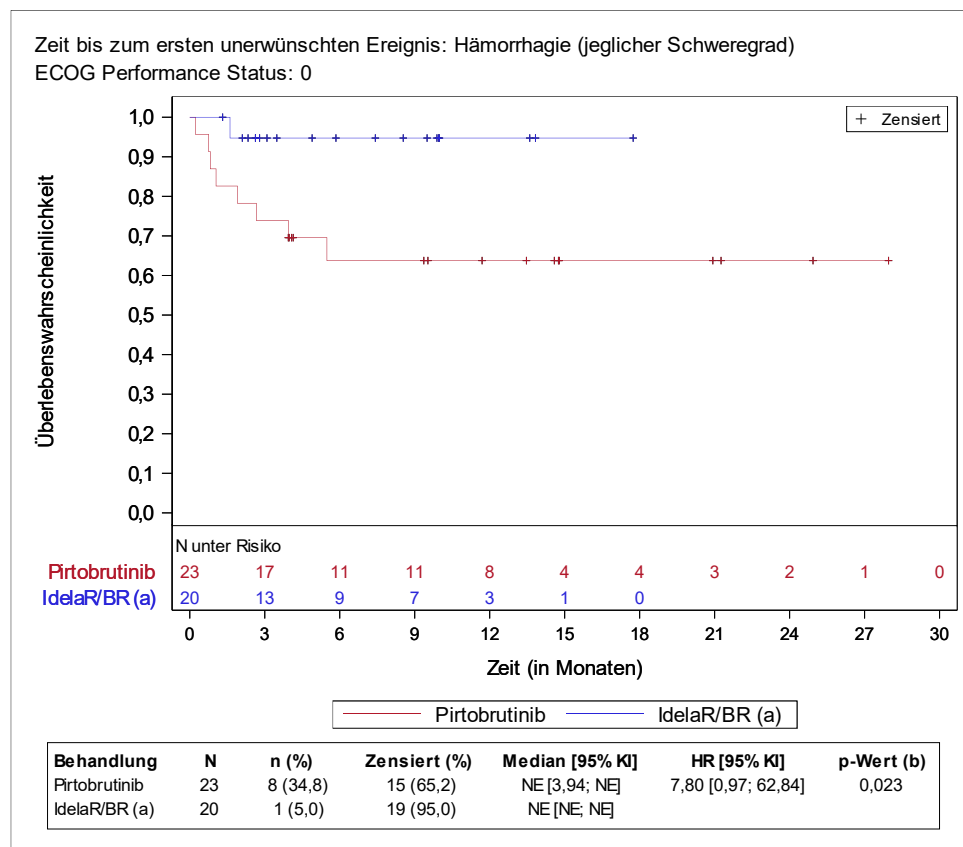
Abbildung 86.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Geografische Region: Andere - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_heaes_i_sub_regpb2_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 86.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

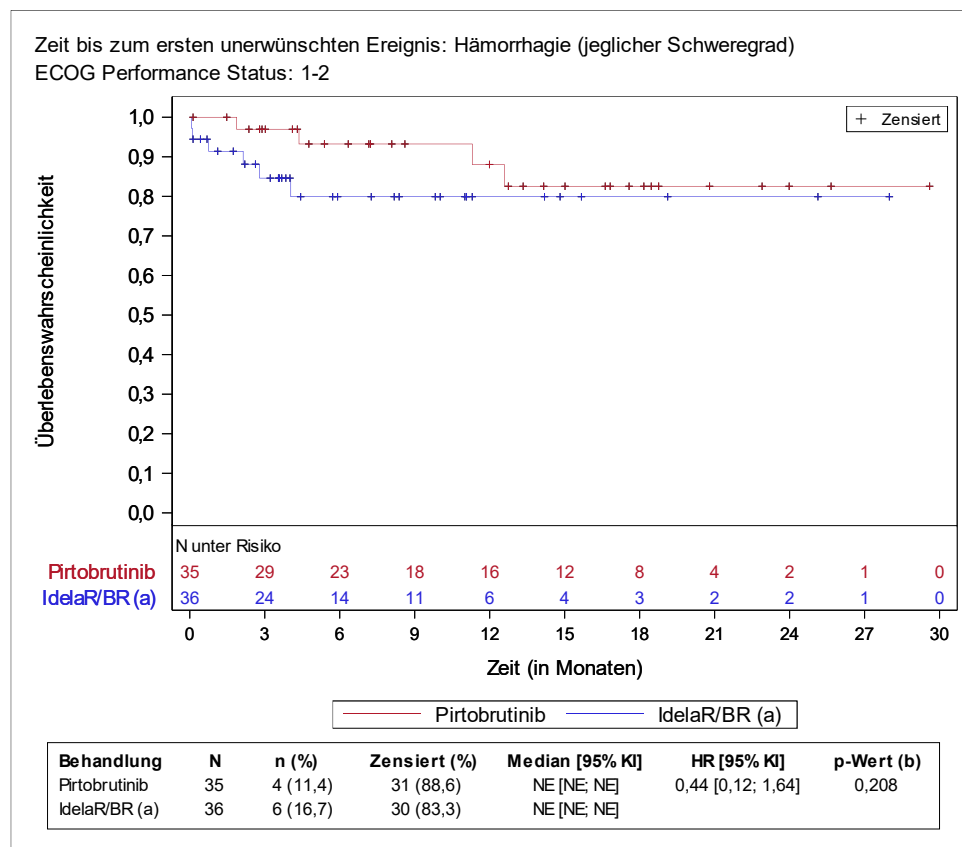
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_heasi_sub_ecogpb1_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 86.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1-2 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

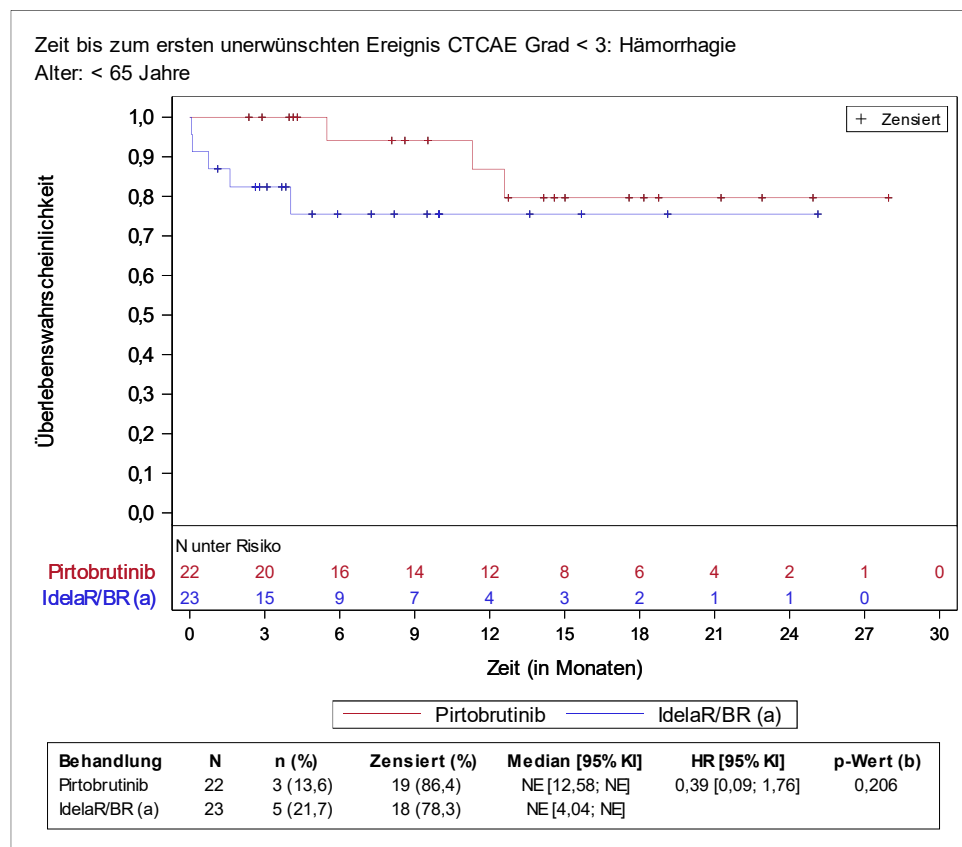
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_heasi_sub_ecogpb2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

**Abbildung 87.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Hämorrhagie
Grad < 3: Hämorrhagie, Subgruppenanalyse für Alter: < 65 Jahre - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)**



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

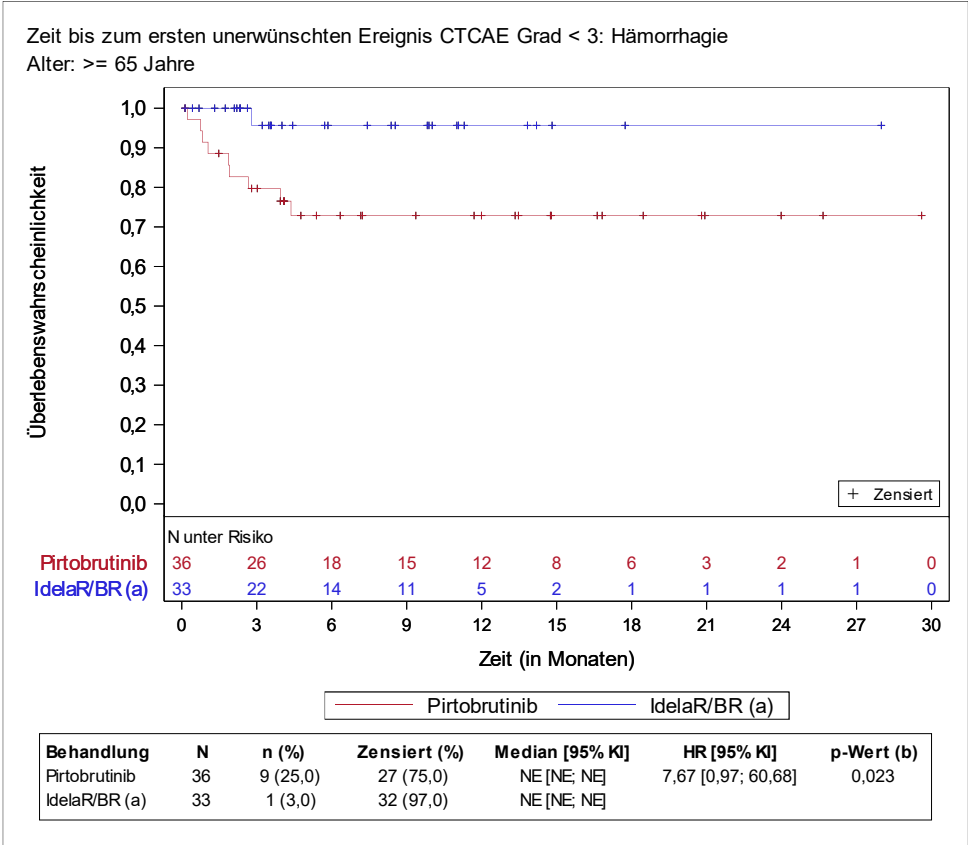
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_he2aesi_sub_agegr21_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

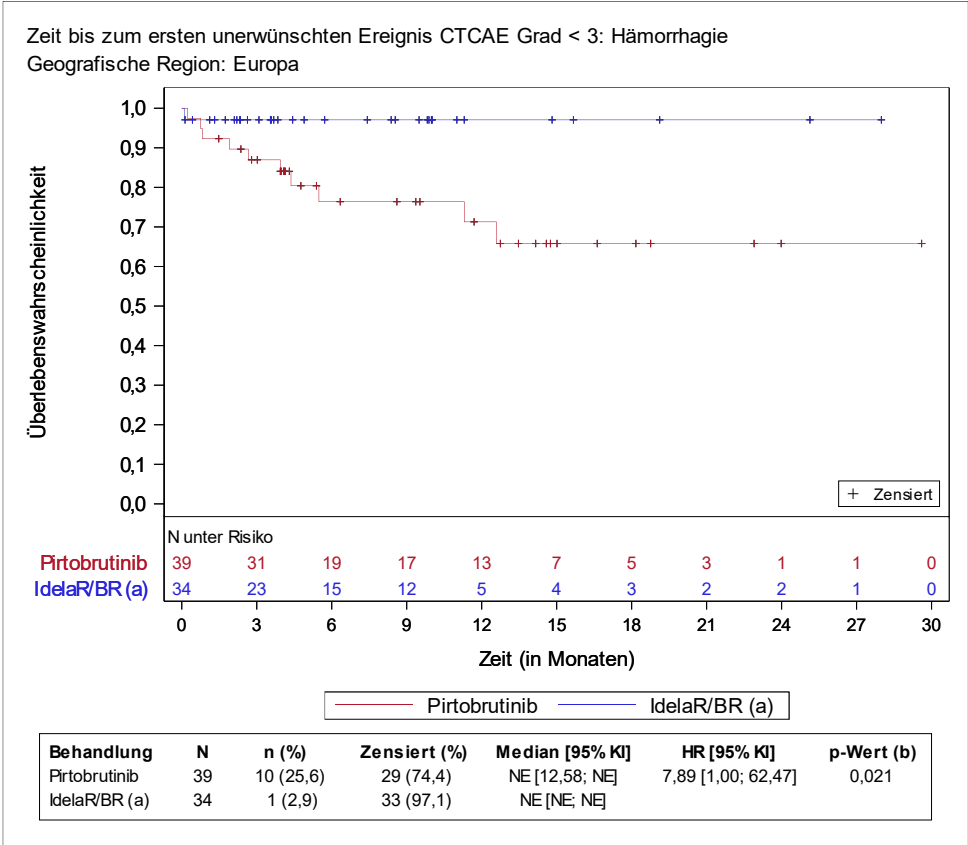
Abbildung 87.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Hämorrhagie
Grad < 3: Hämorrhagie, Subgruppenanalyse für Alter: ≥ 65 Jahre - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der
Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit
Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_he2aesi_sub_agegr22_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

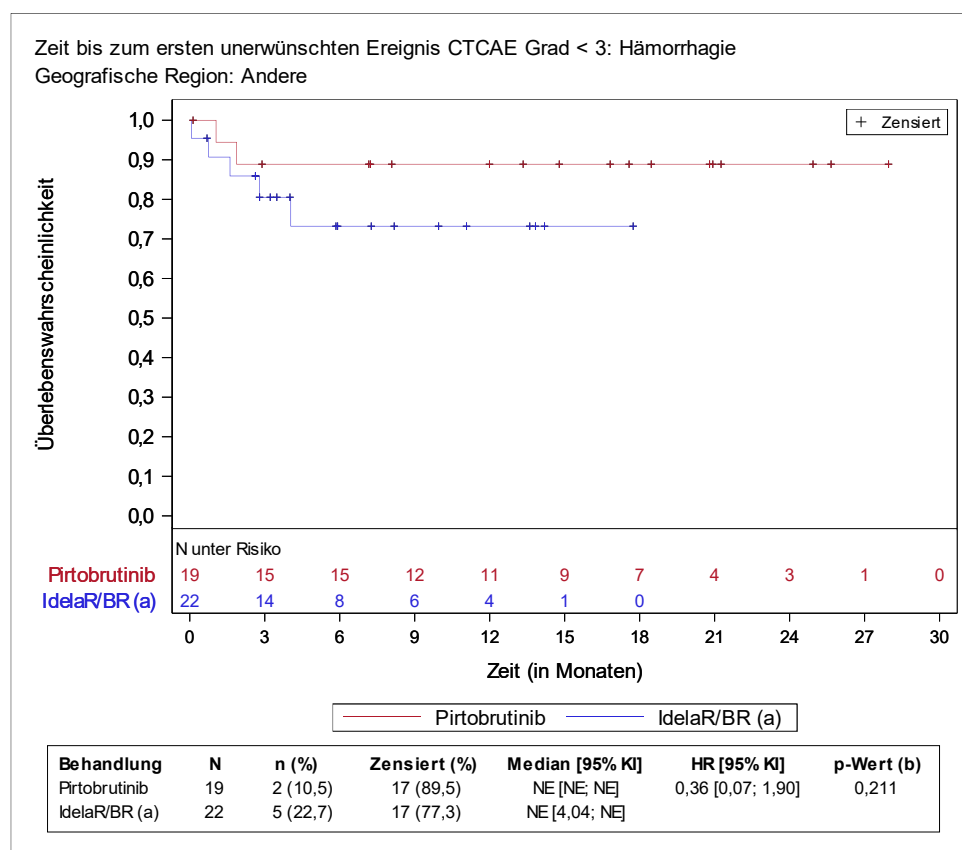
Abbildung 87.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Hämorrhagie, Subgruppenanalyse für Geografische Region: Europa - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_he2aesi_sub_regpb1_safb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 87.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Hämorrhagie
Grad < 3: Hämorrhagie, Subgruppenanalyse für Geografische Region: Andere - Studie
CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

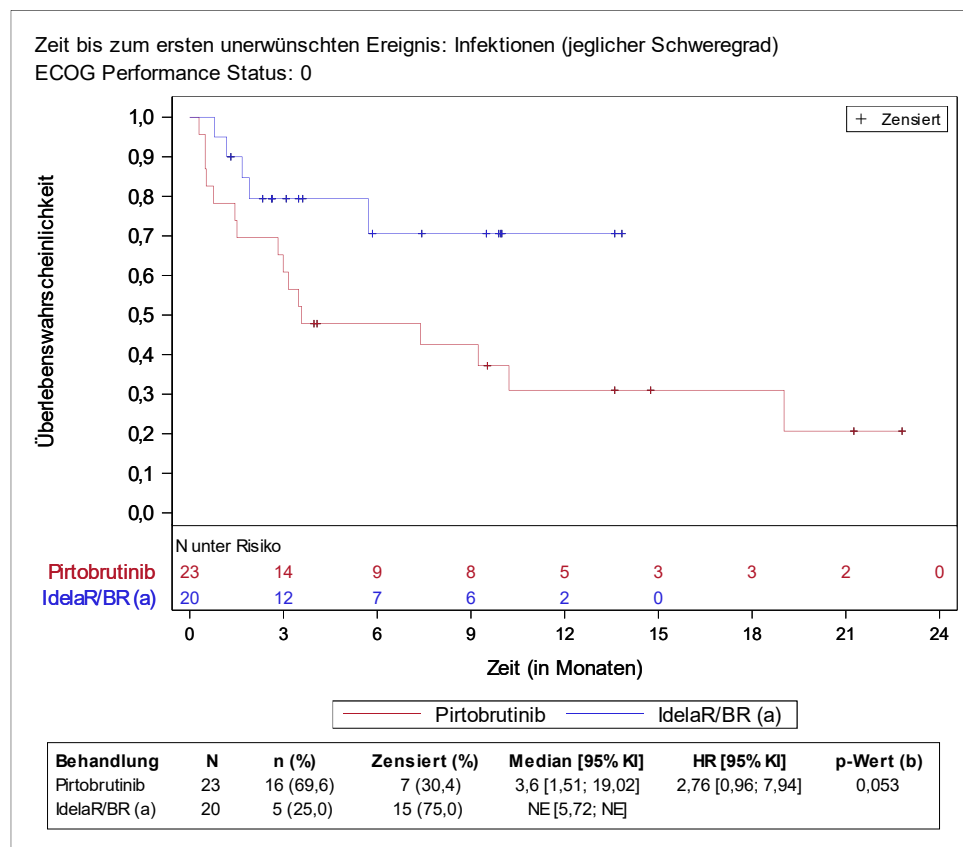
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_he2aesi_sub_regpb2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 88.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

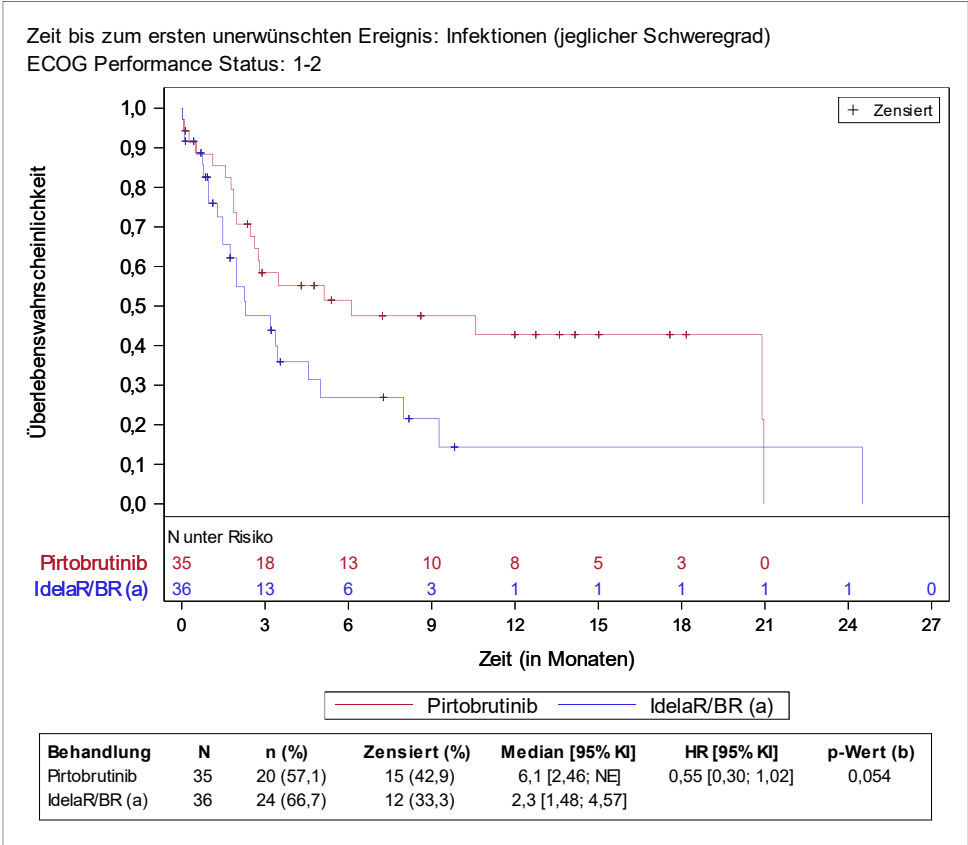
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inaesi_sub_ecogpb1_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

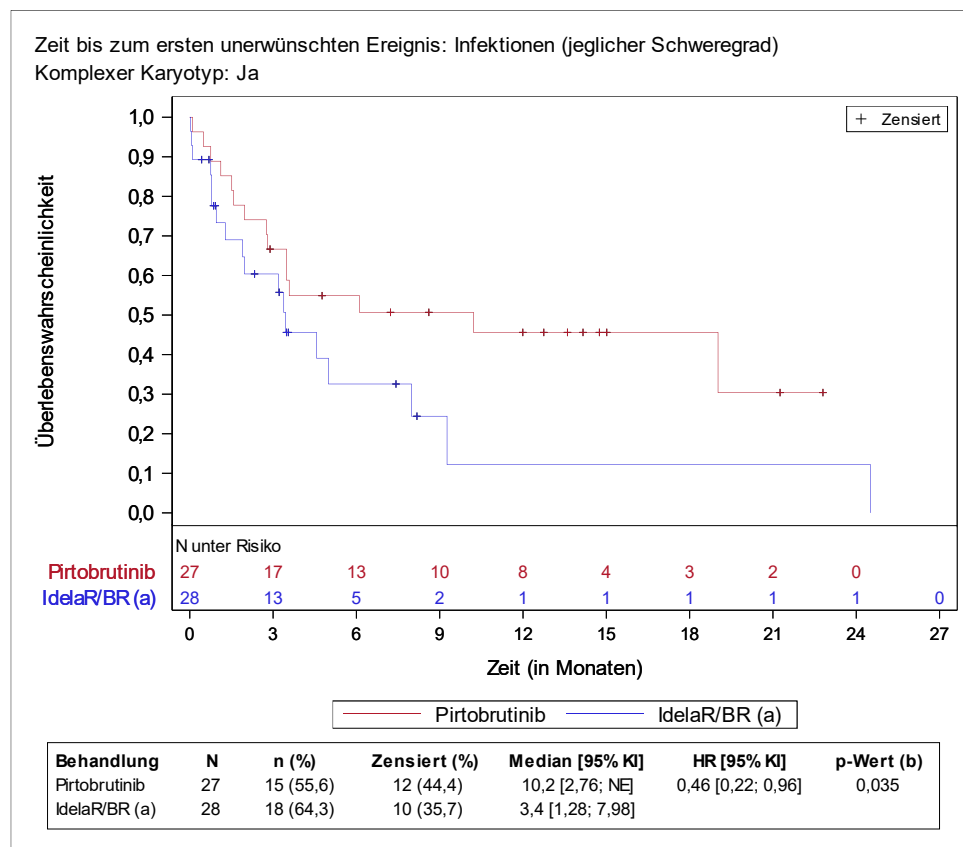
Abbildung 88.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1-2 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inaesi_sub_ecogpb2_saftb.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 88.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

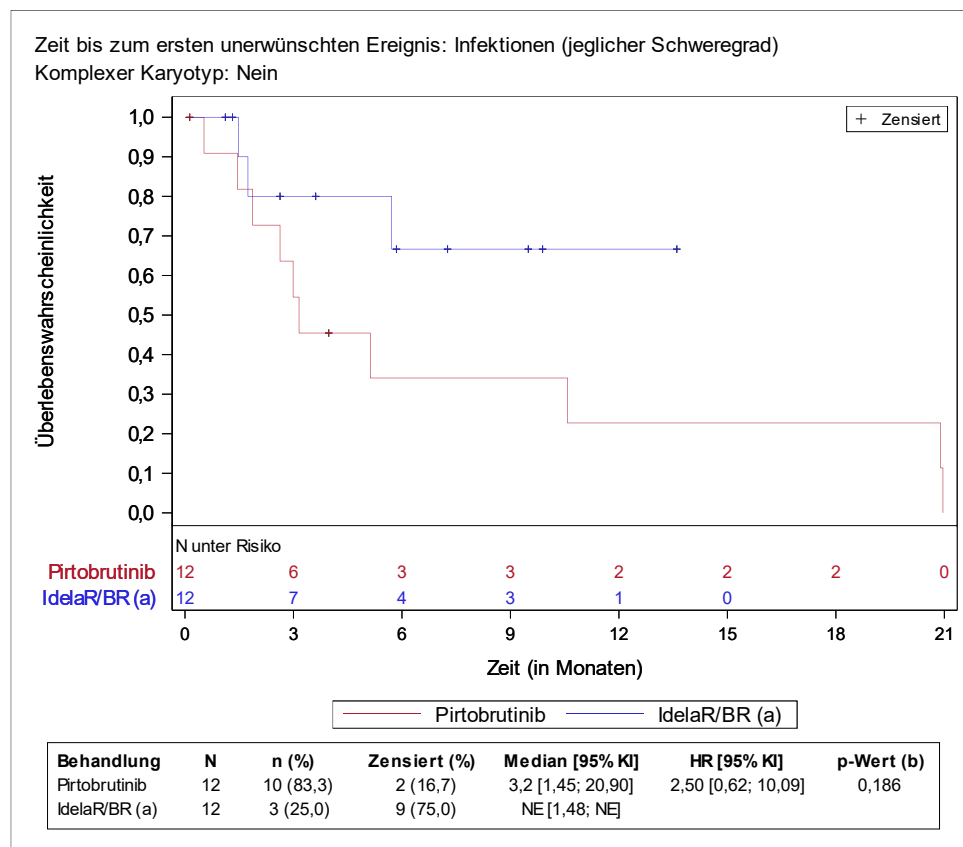
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inaesi_sub_karyoty1_safb.rf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 88.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

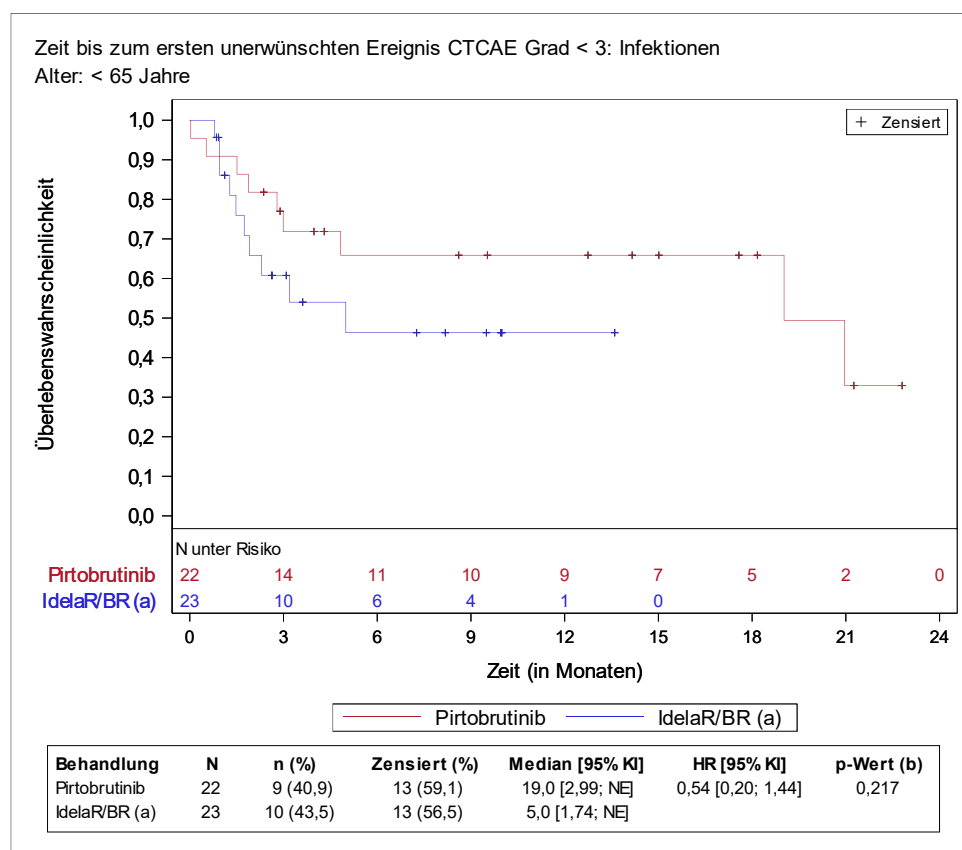
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inaesi_sub_karyoty2_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 89.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen, Subgruppenanalyse für Alter: < 65 Jahre - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

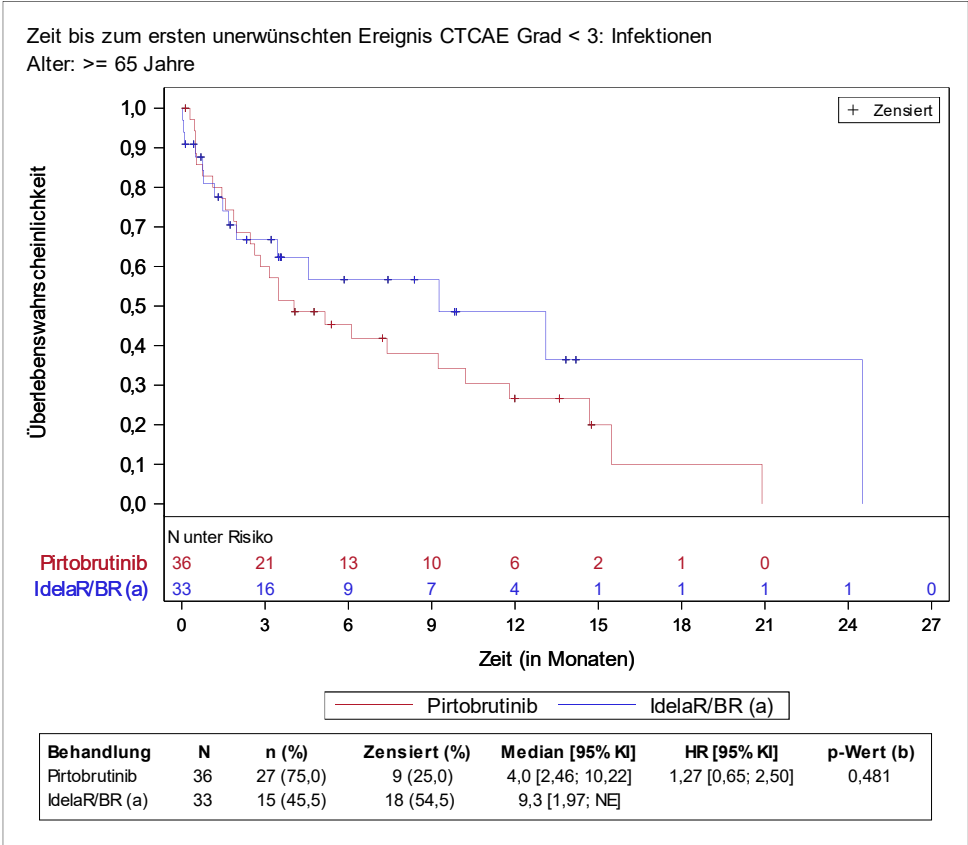
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in2aesi_sub_agegr21_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

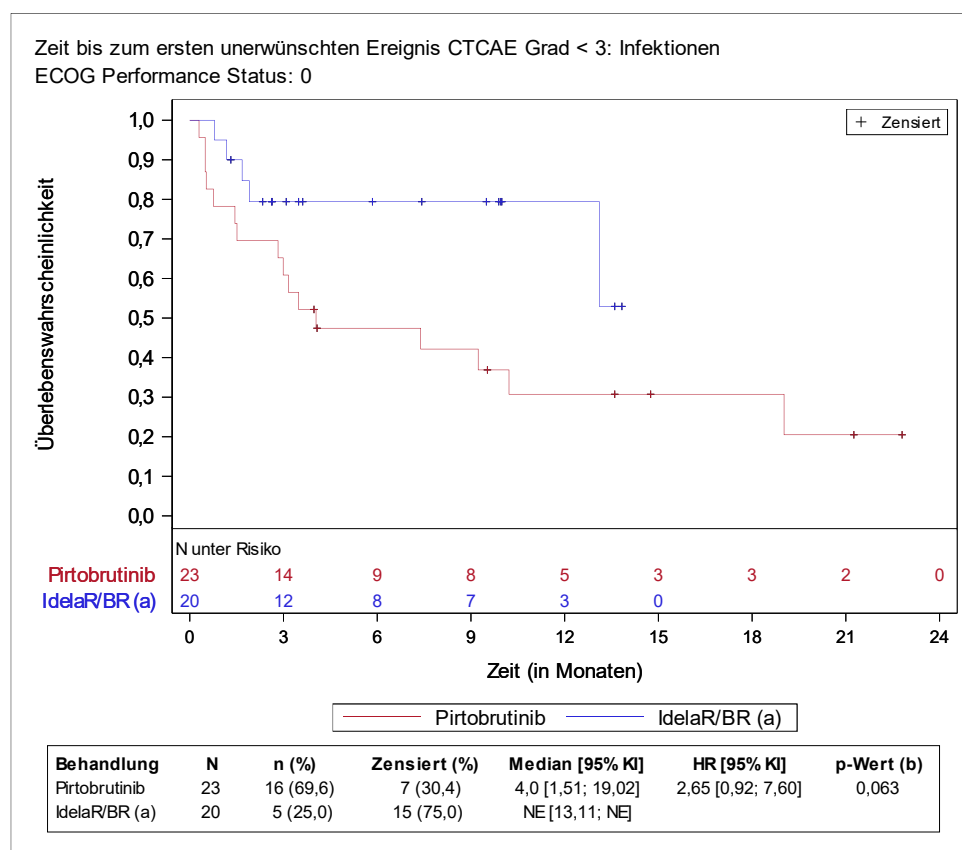
Abbildung 89.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen
Grad < 3: Infektionen, Subgruppenanalyse für Alter: ≥ 65 Jahre - Studie CLL-321, Erwachsene
nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor
(Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der
Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit
Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in2aesi_sub_agegr22_saftb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 89.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

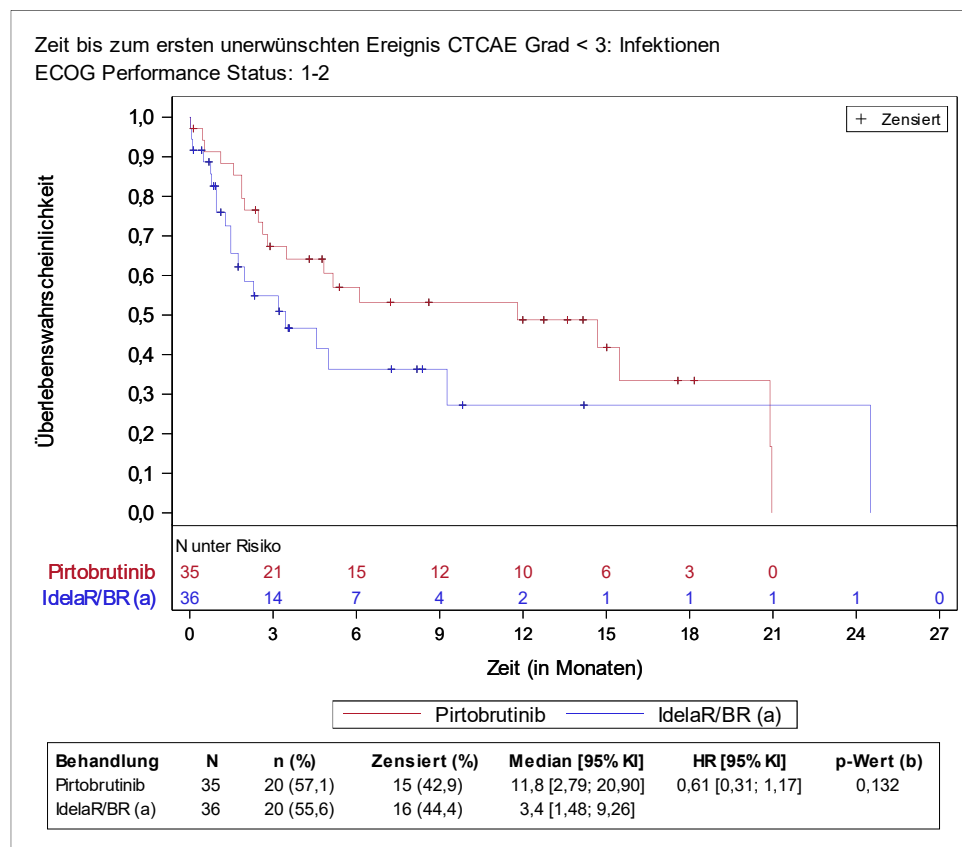
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in2aesi_sub_ecogpb1_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 89.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen
Grad < 3: Infektionen, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1-2 - Studie
CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

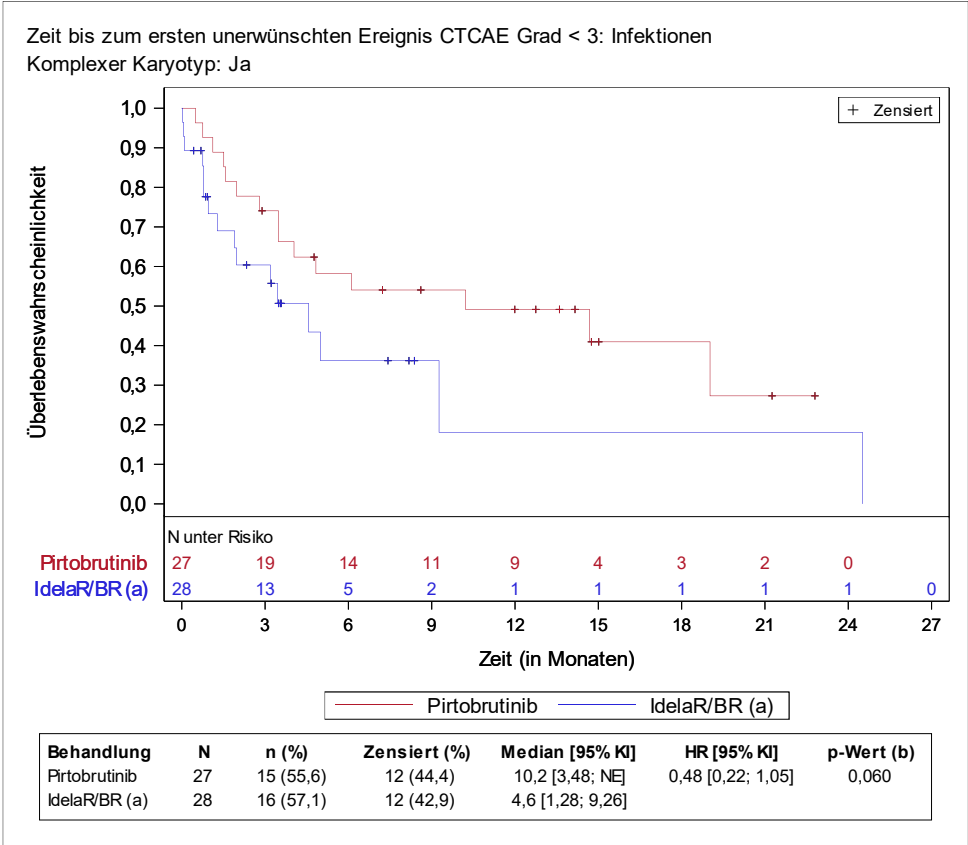
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in2aesi_sub_ecogpb2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

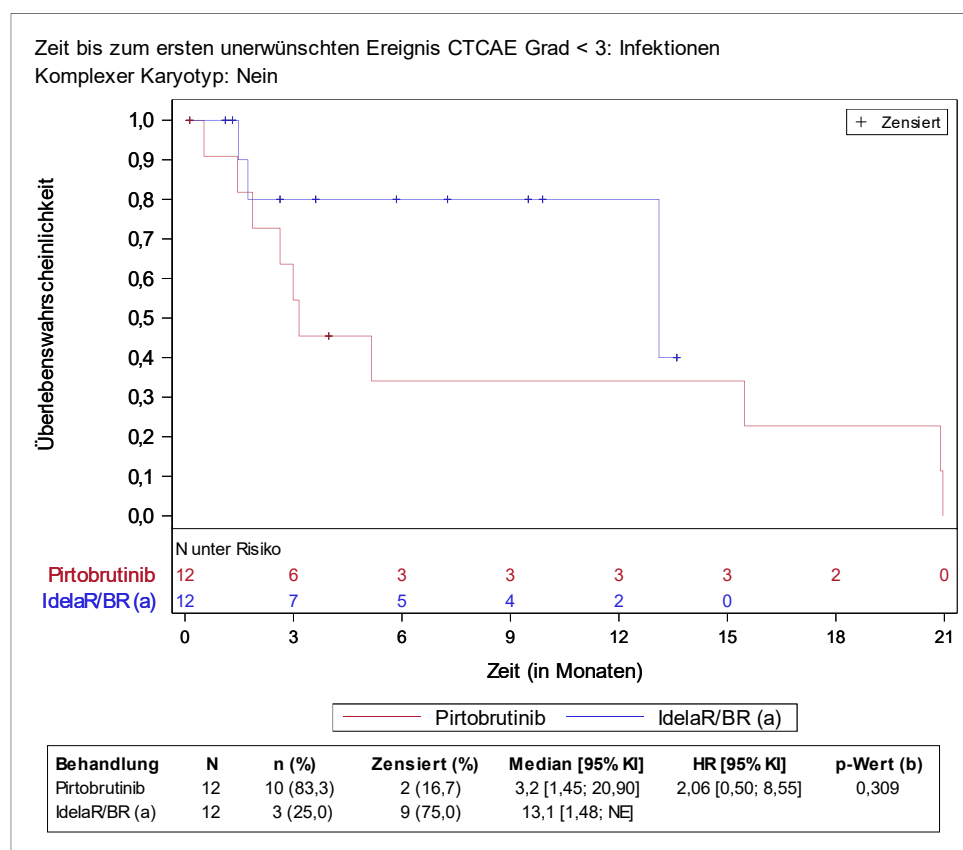
Abbildung 89.5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen
Grad < 3: Infektionen, Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Ja - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der
Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit
Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in2aesi_sub_karyoty1_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 89.6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen
Grad < 3: Infektionen, Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Nein - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem
BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

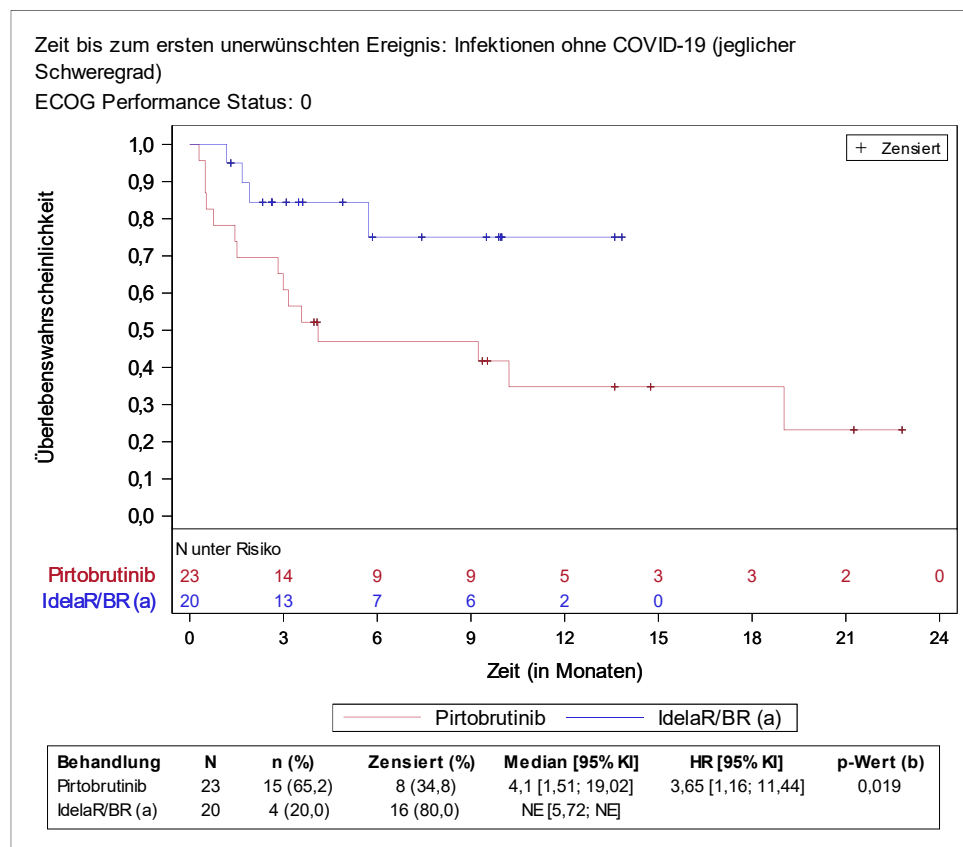
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in2aesi_sub_karyoty2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 90.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

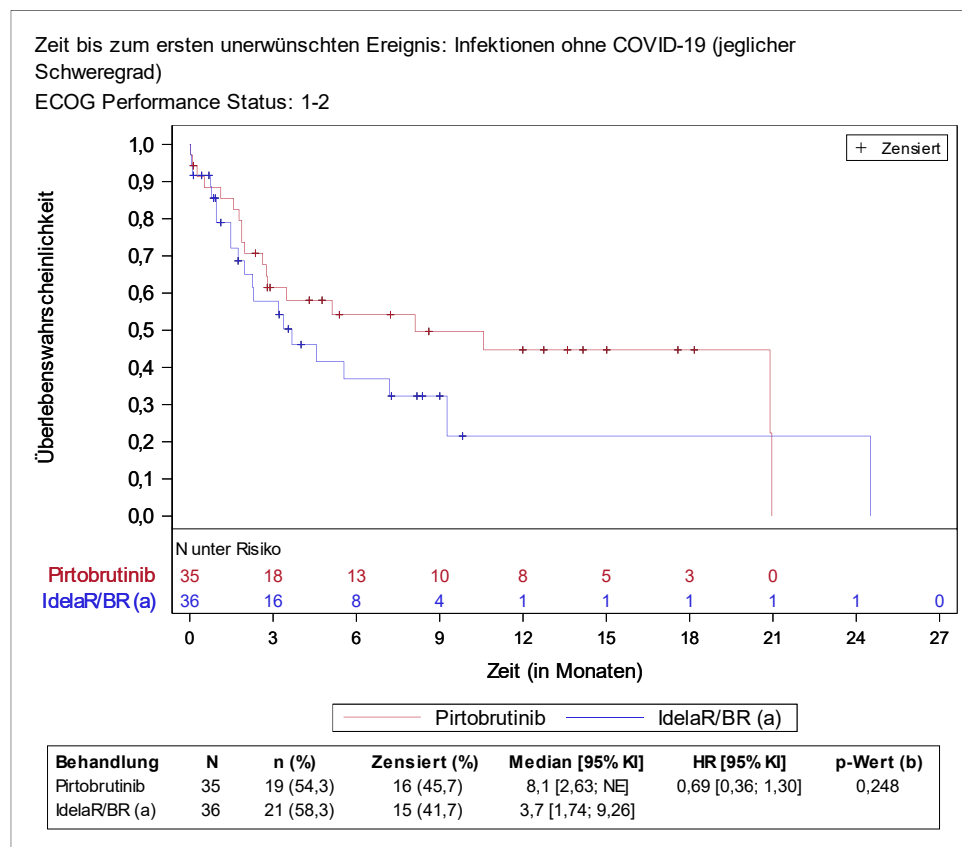
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inoasi_sub_ecogpb1_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 90.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1-2 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

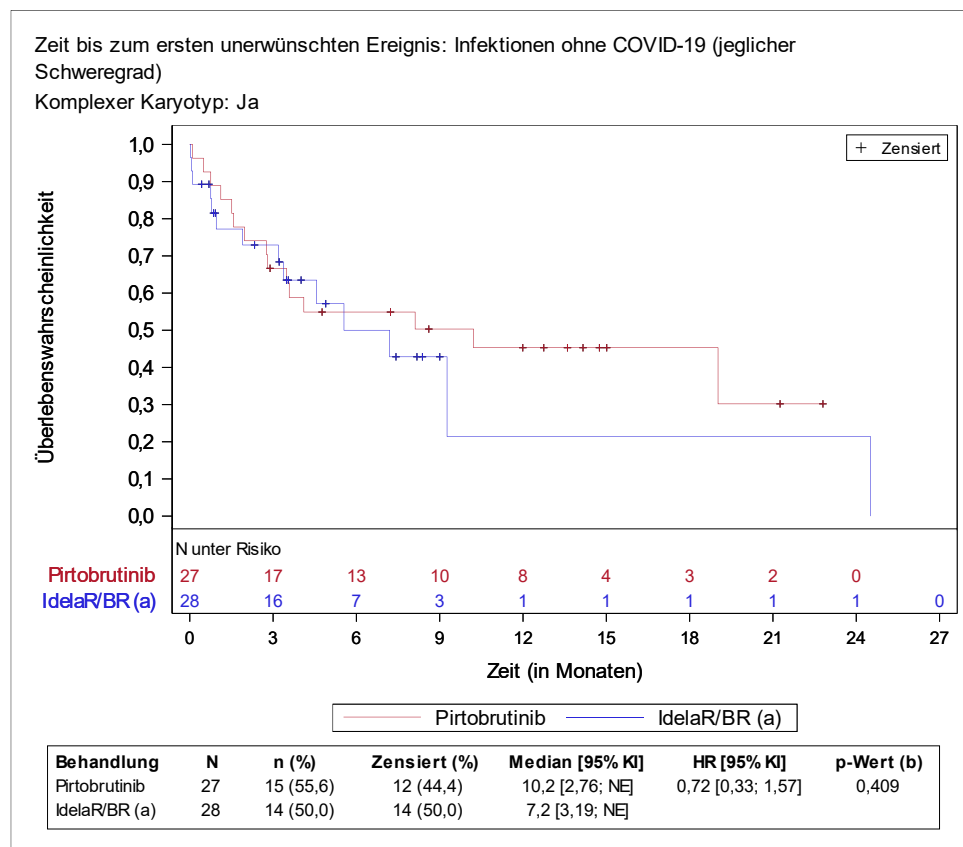
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inoasi_sub_ecogpb2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 90.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

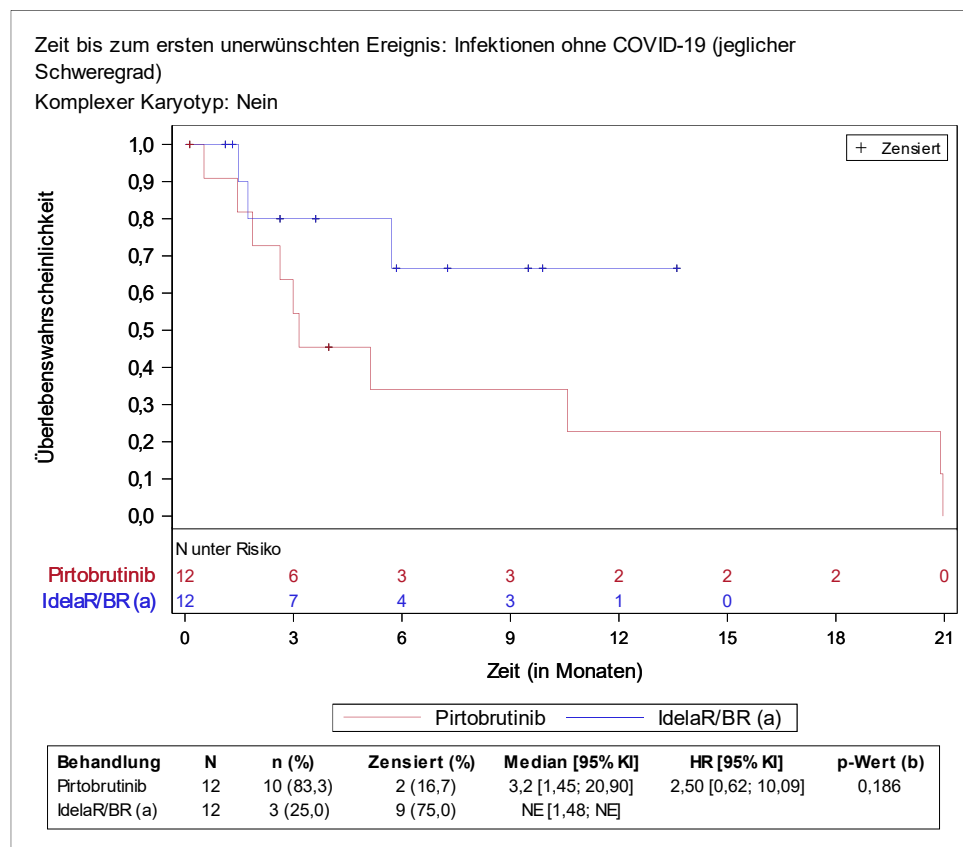
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inoasi_sub_karyoty1_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 90.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Komplexer Karyotyp: Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

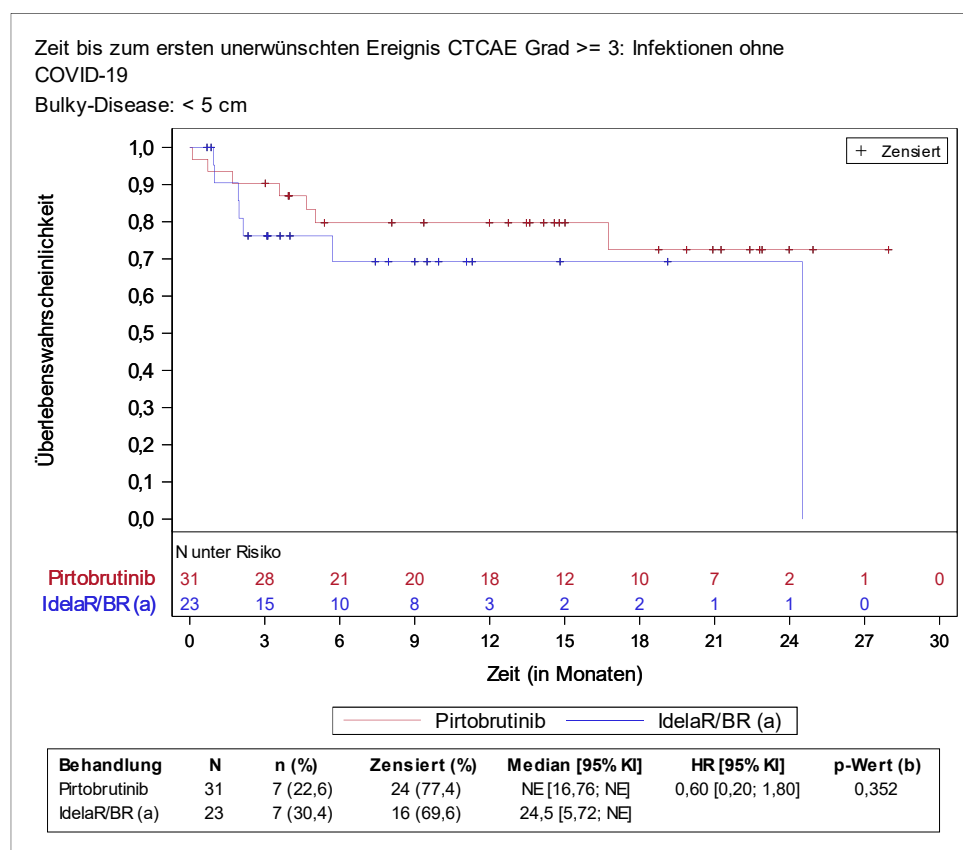
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inoasi_sub_karyoty2_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 91.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen ohne COVID-19, Subgruppenanalyse für Bulky-Disease: < 5 cm - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

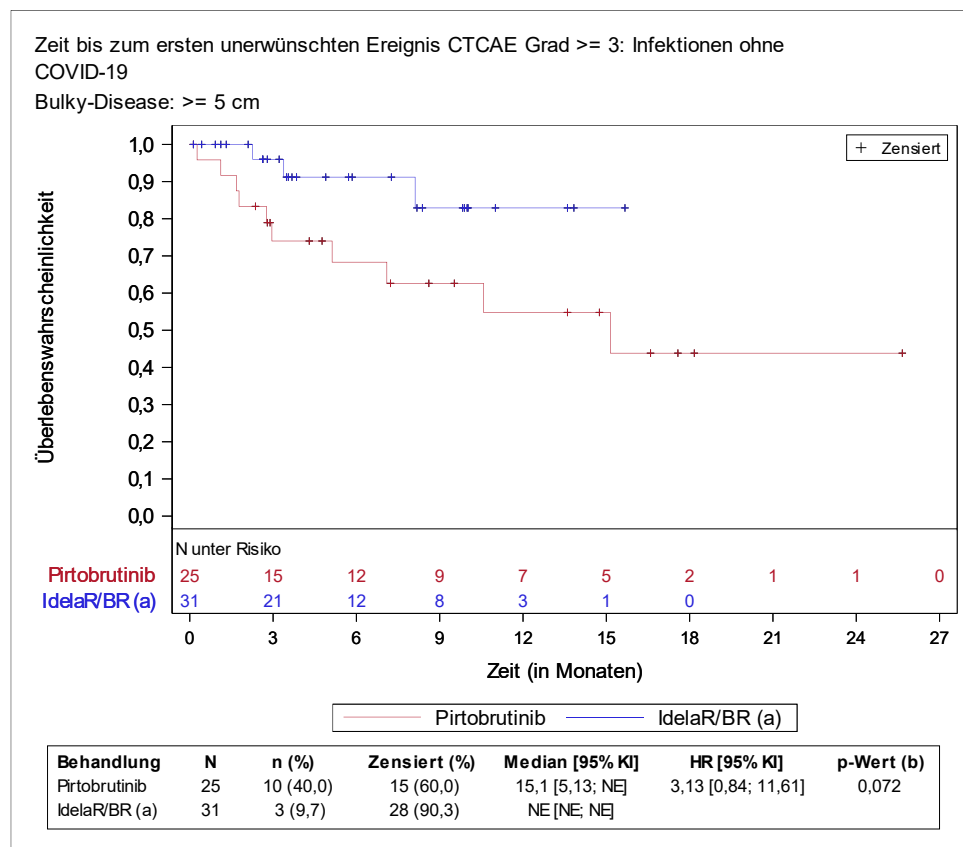
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino3aesi_sub_bulkd1_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 91.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen ohne COVID-19, Subgruppenanalyse für Bulky-Disease: ≥ 5 cm - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

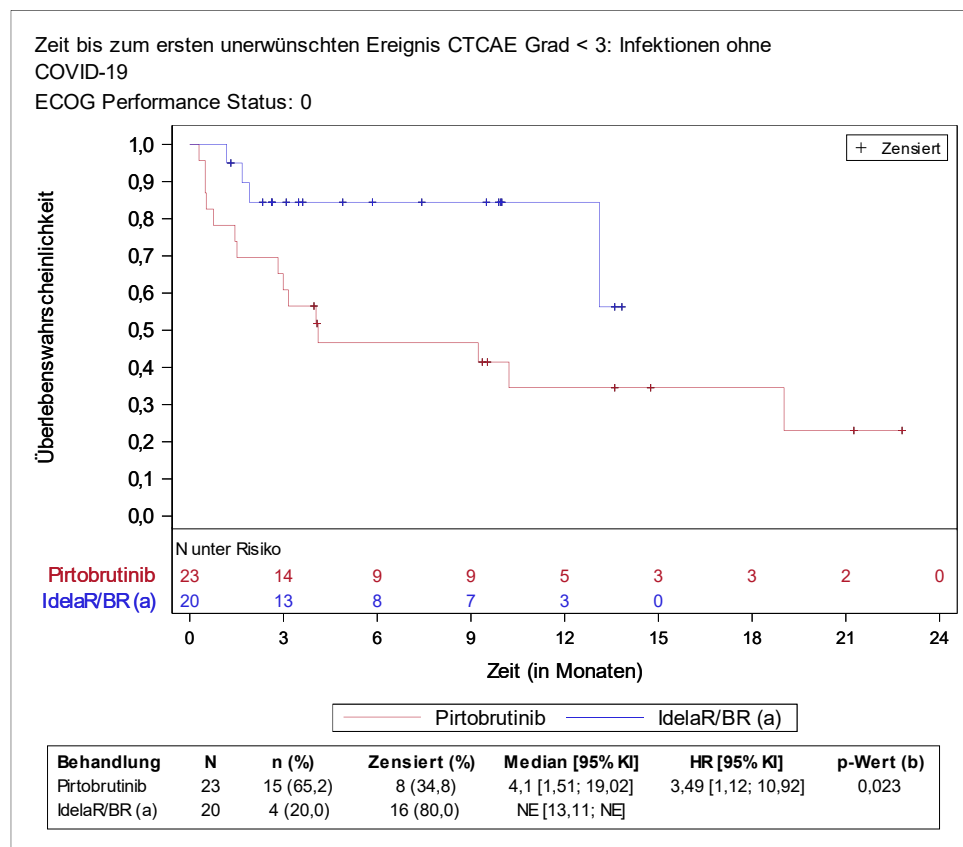
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino3aesi_sub_bulkd2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 92.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen ohne COVID-19, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

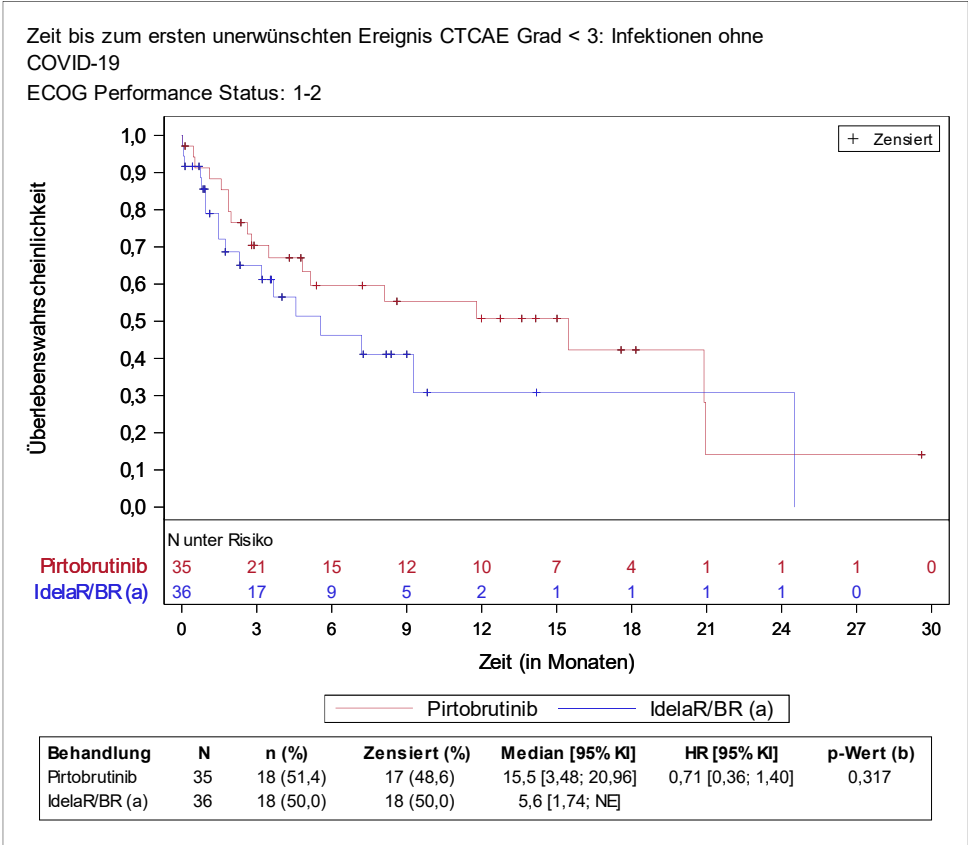
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino2aesi_sub_ecogpb1_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 92.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen ohne COVID-19
Grad < 3: Infektionen ohne COVID-19, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1-2
- Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino2aesi_sub_ecogpb2_saftb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Anhang 4-G1.7.4: Nicht interagierende Subgruppen (Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

Tabelle 120: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,946)					
< 65 Jahre	18/22 (81,8)	0,8 [0,10; 3,71]	22/23 (95,7)	0,6 [0,03; 0,95]	0,61 [0,32; 1,18] 0,160
≥ 65 Jahre	35/36 (97,2)	0,5 [0,23; 1,15]	33/33 (100,0)	0,3 [0,03; 0,49]	0,50 [0,29; 0,83] 0,008
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,493)					
Männlich	38/42 (90,5)	0,9 [0,30; 1,77]	37/38 (97,4)	0,2 [0,03; 0,49]	0,56 [0,35; 0,89] 0,020
Weiblich	15/16 (93,8)	0,2 [0,07; 1,15]	18/18 (100,0)	0,5 [0,10; 0,92]	0,74 [0,34; 1,61] 0,477
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,547)					
Europa	34/39 (87,2)	0,5 [0,23; 1,87]	34/34 (100,0)	0,5 [0,16; 0,92]	0,58 [0,35; 0,95] 0,028
Andere	19/19 (100,0)	0,7 [0,10; 1,22]	21/22 (95,5)	0,0 [0,03; 0,30]	0,55 [0,28; 1,06] 0,104
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,447)					
0-II	20/22 (90,9)	0,8 [0,10; 1,87]	26/26 (100,0)	0,3 [0,03; 0,92]	0,66 [0,36; 1,19] 0,176
III-IV	29/32 (90,6)	0,6 [0,26; 1,87]	28/29 (96,6)	0,3 [0,03; 0,79]	0,43 [0,24; 0,77] 0,005
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,913)					
0	21/23 (91,3)	0,8 [0,26; 1,91]	19/20 (95,0)	0,1 [0,03; 0,95]	0,61 [0,32; 1,17] 0,153
1-2	32/35 (91,4)	0,4 [0,10; 1,74]	36/36 (100,0)	0,3 [0,07; 0,53]	0,51 [0,30; 0,87] 0,010
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,616)					
1-2	8/10 (80,0)	0,5 [0,03; 3,71]	12/12 (100,0)	0,2 [0,03; 0,92]	0,57 [0,22; 1,48] 0,235

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	16/17 (94,1)	0,6 [0,26; 1,91]	6/6 (100,0)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
≥ 4	29/31 (93,5)	0,5 [0,20; 1,77]	37/38 (97,4)	0,5 [0,16; 0,92]	0,60 [0,36; 1,02] 0,057
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,573)					
Ja	7/8 (87,5)	1,9 [0,10; NE]	8/8 (100,0)	0,2 [0,03; 0,95]	0,47 [0,14; 1,53] 0,212
Nein	46/50 (92,0)	0,5 [0,23; 0,99]	47/48 (97,9)	0,3 [0,03; 0,59]	0,57 [0,37; 0,88] 0,012
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,436)					
< 5 cm	30/31 (96,8)	1,0 [0,30; 1,91]	23/23 (100,0)	0,3 [0,03; 0,59]	0,36 [0,19; 0,67] 0,001
≥ 5 cm	21/25 (84,0)	0,3 [0,20; 1,22]	31/31 (100,0)	0,2 [0,03; 0,85]	0,64 [0,37; 1,13] 0,137
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,140)					
≤ 3,5 mg/L	11/11 (100,0)	0,5 [0,10; 1,91]	16/17 (94,1)	0,4 [0,03; 0,95]	1,07 [0,46; 2,48] 0,776
> 3,5 mg/L	42/46 (91,3)	0,6 [0,26; 1,22]	36/36 (100,0)	0,2 [0,03; 0,49]	0,49 [0,30; 0,78] 0,003
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,666)					
Ja	18/20 (90,0)	0,6 [0,10; 1,87]	24/25 (96,0)	0,2 [0,03; 0,46]	0,59 [0,31; 1,12] 0,112
Nein	32/35 (91,4)	0,7 [0,26; 1,87]	29/29 (100,0)	0,6 [0,03; 0,92]	0,61 [0,36; 1,05] 0,076
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,138)					
Ja	9/10 (90,0)	1,2 [0,07; 3,71]	9/9 (100,0)	0,2 [0,03; 0,85]	0,34 [0,11; 1,04] 0,055
Nein	41/45 (91,1)	0,7 [0,26; 1,22]	43/44 (97,7)	0,4 [0,07; 0,92]	0,66 [0,42; 1,03] 0,074
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,680)					
Ja	19/22 (86,4)	0,5 [0,20; 1,77]	15/15 (100,0)	0,3 [0,03; 0,95]	0,56 [0,27; 1,15] 0,114

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Nein	29/31 (93,5)	0,6 [0,10; 1,87]	37/38 (97,4)	0,3 [0,03; 0,79]	0,60 [0,36; 1,01] 0,057
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tte_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 121: Subgruppen für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,209)					
< 65 Jahre	5/22 (22,7)	NE [12,29; NE]	8/23 (34,8)	NE [2,40; NE]	0,47 [0,15; 1,51] 0,199
≥ 65 Jahre	27/36 (75,0)	7,0 [3,55; 13,54]	20/33 (60,6)	5,7 [2,14; 9,20]	0,81 [0,44; 1,50] 0,501
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,454)					
Männlich	25/42 (59,5)	12,3 [4,27; 18,89]	22/38 (57,9)	4,7 [2,40; 9,20]	0,59 [0,32; 1,07] 0,077
Weiblich	7/16 (43,8)	16,8 [5,13; NE]	6/18 (33,3)	24,5 [1,48; NE]	1,18 [0,36; 3,90] 0,784
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,531)					
Europa	22/39 (56,4)	8,4 [3,58; NE]	18/34 (52,9)	6,8 [3,38; NE]	0,83 [0,43; 1,59] 0,567
Andere	10/19 (52,6)	16,8 [6,97; NE]	10/22 (45,5)	NE [2,07; NE]	0,57 [0,21; 1,54] 0,261
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,087)					
0-II	7/22 (31,8)	NE [16,82; NE]	12/26 (46,2)	4,7 [2,14; NE]	0,35 [0,13; 0,97] 0,035
III-IV	23/32 (71,9)	6,9 [2,79; 13,54]	16/29 (55,2)	6,8 [2,99; NE]	0,99 [0,51; 1,95] 0,980
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,988)					
0	14/23 (60,9)	13,5 [5,03; NE]	10/20 (50,0)	5,7 [2,40; NE]	0,60 [0,25; 1,47] 0,261
1-2	18/35 (51,4)	16,8 [3,55; NE]	18/36 (50,0)	9,2 [2,14; NE]	0,78 [0,39; 1,55] 0,473
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,074)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [6,90; NE]	4/12 (33,3)	NE [0,10; NE]	0,16 [0,02; 1,58] 0,083
3	9/17 (52,9)	10,6 [2,69; NE]	5/6 (83,3)	1,9 [0,30; NE]	0,33 [0,10; 1,07] 0,054

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≥ 4	22/31 (71,0)	8,4 [3,55; 16,76]	19/38 (50,0)	8,0 [3,38; NE]	0,87 [0,45; 1,68] 0,677
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,839)					
Ja	4/8 (50,0)	3,6 [1,71; NE]	3/8 (37,5)	4,8 [0,30; NE]	1,17 [0,25; 5,55] 0,845
Nein	28/50 (56,0)	13,5 [6,90; 18,89]	25/48 (52,1)	6,8 [2,99; NE]	0,69 [0,39; 1,20] 0,184
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,652)					
< 5 cm	16/31 (51,6)	16,8 [5,03; NE]	11/23 (47,8)	24,5 [2,14; NE]	0,74 [0,32; 1,69] 0,477
≥ 5 cm	16/25 (64,0)	7,1 [2,76; 15,15]	17/31 (54,8)	6,8 [2,27; NE]	0,80 [0,39; 1,63] 0,536
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,529)					
≤ 3,5 mg/L	4/11 (36,4)	NE [2,69; NE]	5/17 (29,4)	NE [4,83; NE]	1,51 [0,38; 5,99] 0,554
> 3,5 mg/L	28/46 (60,9)	12,3 [5,03; 16,82]	21/36 (58,3)	4,7 [2,27; NE]	0,69 [0,37; 1,26] 0,220
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,345)					
Ja	10/20 (50,0)	16,8 [2,96; NE]	12/25 (48,0)	6,8 [1,64; NE]	0,60 [0,24; 1,48] 0,261
Nein	20/35 (57,1)	10,9 [4,27; NE]	15/29 (51,7)	9,2 [2,53; NE]	0,88 [0,43; 1,80] 0,725
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,918)					
Ja	6/10 (60,0)	11,4 [0,72; NE]	4/9 (44,4)	NE [0,03; NE]	0,51 [0,11; 2,31] 0,372
Nein	24/45 (53,3)	16,8 [3,58; NE]	22/44 (50,0)	6,8 [3,38; NE]	0,80 [0,44; 1,45] 0,446
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,346)					
Ja	14/27 (51,9)	16,8 [4,67; NE]	15/28 (53,6)	4,8 [2,53; NE]	0,55 [0,25; 1,22] 0,139
Nein	8/12 (66,7)	8,8 [2,69; NE]	5/12 (41,7)	5,7 [1,48; NE]	0,88 [0,25; 3,10] 0,846

Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a					
Pirtobrutinib					
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,488)					
Ja	10/22 (45,5)	NE [2,79; NE]	7/15 (46,7)	6,8 [1,41; NE]	0,73 [0,26; 2,01] 0,540
Nein	21/31 (67,7)	10,6 [4,27; 16,76]	19/38 (50,0)	8,0 [3,38; NE]	0,86 [0,44; 1,66] 0,637
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_sae_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 122: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,175)					
< 65 Jahre	8/22 (36,4)	NE [2,73; NE]	17/23 (73,9)	2,8 [1,48; 7,23]	0,36 [0,15; 0,86] 0,018
≥ 65 Jahre	26/36 (72,2)	3,9 [2,76; 10,58]	26/33 (78,8)	2,3 [0,56; 3,32]	0,58 [0,33; 1,01] 0,056
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,625)					
Männlich	25/42 (59,5)	4,8 [2,83; NE]	29/38 (76,3)	2,3 [1,87; 4,67]	0,45 [0,25; 0,78] 0,004
Weiblich	9/16 (56,3)	5,1 [0,26; NE]	14/18 (77,8)	2,3 [0,56; 7,23]	0,60 [0,24; 1,48] 0,276
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,110)					
Europa	27/39 (69,2)	3,7 [2,76; 5,78]	27/34 (79,4)	2,1 [0,95; 2,79]	0,66 [0,38; 1,15] 0,148
Andere	7/19 (36,8)	NE [1,68; NE]	16/22 (72,7)	2,4 [1,31; 7,23]	0,28 [0,11; 0,75] 0,007
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,862)					
0	13/23 (56,5)	5,8 [2,83; NE]	14/20 (70,0)	3,3 [0,56; 7,36]	0,54 [0,24; 1,21] 0,129
1-2	21/35 (60,0)	5,1 [2,00; NE]	29/36 (80,6)	2,3 [1,81; 2,79]	0,50 [0,28; 0,89] 0,019
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,098)					
1-2	3/10 (30,0)	NE [0,03; NE]	9/12 (75,0)	1,8 [0,10; 7,36]	0,29 [0,08; 1,09] 0,052
3	10/17 (58,8)	10,6 [1,68; NE]	6/6 (100,0)	1,3 [0,10; NE]	0,22 [0,06; 0,76] 0,010
≥ 4	21/31 (67,7)	3,7 [2,76; 10,84]	28/38 (73,7)	2,8 [1,94; 5,55]	0,67 [0,37; 1,20] 0,178
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,774)					
Ja	3/8 (37,5)	NE [1,64; NE]	4/8 (50,0)	2,4 [0,30; NE]	0,60 [0,13; 2,72] 0,500

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Nein	31/50 (62,0)	4,8 [2,76; 11,76]	39/48 (81,3)	2,3 [1,81; 3,32]	0,48 [0,29; 0,79] 0,003
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,246)					
Krankheitsprogress	23/42 (54,8)	5,1 [2,76; NE]	36/45 (80,0)	2,3 [1,81; 3,32]	0,48 [0,28; 0,83] 0,007
Toxizität	6/7 (85,7)	4,2 [0,10; 10,84]	3/6 (50,0)	3,8 [0,56; NE]	1,00 [0,19; 5,39] 1,000
Andere	5/9 (55,6)	11,8 [0,03; NE]	4/5 (80,0)	2,3 [0,10; NE]	0,19 [0,03; 1,12] 0,045
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,188)					
< 5 cm	17/31 (54,8)	10,8 [3,58; NE]	18/23 (78,3)	2,3 [0,95; 5,72]	0,38 [0,18; 0,81] 0,010
≥ 5 cm	17/25 (68,0)	2,8 [1,68; 10,58]	24/31 (77,4)	2,3 [1,41; 3,84]	0,73 [0,39; 1,38] 0,341
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,730)					
≤ 3,5 mg/L	6/11 (54,5)	11,8 [1,64; NE]	14/17 (82,4)	1,9 [0,43; 2,79]	0,36 [0,12; 1,04] 0,057
> 3,5 mg/L	28/46 (60,9)	4,7 [2,79; NE]	28/36 (77,8)	2,4 [1,81; 4,67]	0,51 [0,28; 0,90] 0,020
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,963)					
Ja	8/10 (80,0)	4,0 [0,16; 10,58]	8/9 (88,9)	2,0 [0,03; 3,84]	0,39 [0,12; 1,22] 0,096
Nein	24/45 (53,3)	8,4 [2,79; NE]	33/44 (75,0)	2,8 [1,81; 4,67]	0,47 [0,27; 0,82] 0,007
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,115)					
Ja	13/27 (48,1)	NE [3,55; NE]	22/28 (78,6)	2,1 [0,95; 3,32]	0,37 [0,18; 0,76] 0,005
Nein	8/12 (66,7)	5,1 [0,62; NE]	6/12 (50,0)	5,6 [1,48; NE]	0,97 [0,30; 3,13] 0,961
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,109)					
Ja	11/22 (50,0)	5,1 [1,68; NE]	14/15 (93,3)	2,3 [0,30; 2,79]	0,32 [0,14; 0,74] 0,006

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Nein	19/31 (61,3)	4,8 [3,32; NE]	27/38 (71,1)	2,8 [1,81; 7,23]	0,57 [0,31; 1,06] 0,070
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aegr3_sub_saftb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 123: Subgruppen für Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
< 65 Jahre	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1)	NE [7,49; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,006
≥ 65 Jahre	10/36 (27,8)	29,4 [NE; NE]	12/33 (36,4)	13,0 [9,69; NE]	0,42 [0,17; 1,03] 0,051
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,349)					
Männlich	8/42 (19,0)	29,4 [NE; NE]	15/38 (39,5)	10,1 [8,77; NE]	0,25 [0,10; 0,65] 0,002
Weiblich	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	3/18 (16,7)	NE [7,49; NE]	0,61 [0,10; 3,67] 0,583
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,417)					
Europa	9/39 (23,1)	29,4 [NE; NE]	13/34 (38,2)	10,1 [8,77; NE]	0,35 [0,14; 0,87] 0,019
Andere	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7)	NE [7,23; NE]	0,19 [0,02; 1,67] 0,097
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,357)					
0-II	1/22 (4,5)	NE [NE; NE]	6/26 (23,1)	NE [8,77; NE]	0,11 [0,01; 0,98] 0,020
III-IV	8/32 (25,0)	29,4 [NE; NE]	12/29 (41,4)	10,1 [7,49; NE]	0,36 [0,14; 0,93] 0,029
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,370)					
0	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	4/20 (20,0)	NE [8,77; NE]	0,13 [0,01; 1,23] 0,042
1-2	9/35 (25,7)	29,4 [NE; NE]	14/36 (38,9)	13,0 [7,23; NE]	0,40 [0,17; 0,98] 0,039
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,457)					
1-2	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	3/12 (25,0)	13,0 [7,49; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,076

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	1/17 (5,9)	NE [NE; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,30; NE]	0,15 [0,01; 1,68] 0,077
≥ 4	9/31 (29,0)	29,4 [NE; NE]	13/38 (34,2)	10,1 [8,77; NE]	0,50 [0,20; 1,25] 0,132
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,788)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [2,79; NE]	2/8 (25,0)	NE [0,30; NE]	0,33 [0,03; 3,85] 0,358
Nein	9/50 (18,0)	29,4 [NE; NE]	16/48 (33,3)	13,0 [8,77; NE]	0,32 [0,13; 0,76] 0,007
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,939)					
Krankheitsprogress	8/42 (19,0)	NE [NE; NE]	15/45 (33,3)	NE [8,77; NE]	0,40 [0,16; 0,96] 0,034
Toxizität	1/7 (14,3)	NE [4,67; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,093
Andere	1/9 (11,1)	29,4 [NE; NE]	1/5 (20,0)	13,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,046
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,426)					
< 5 cm	3/31 (9,7)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1)	NE [8,77; NE]	0,18 [0,04; 0,80] 0,014
≥ 5 cm	7/25 (28,0)	29,4 [NE; NE]	11/31 (35,5)	13,0 [7,23; NE]	0,51 [0,19; 1,40] 0,184
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
≤ 3,5 mg/L	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	4/17 (23,5)	NE [9,69; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,190
> 3,5 mg/L	10/46 (21,7)	29,4 [NE; NE]	12/36 (33,3)	13,0 [8,77; NE]	0,39 [0,15; 0,98] 0,040
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,569)					
Ja	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	8/25 (32,0)	10,1 [7,49; NE]	0,26 [0,07; 1,04] 0,042
Nein	7/35 (20,0)	29,4 [NE; NE]	9/29 (31,0)	NE [8,77; NE]	0,37 [0,12; 1,13] 0,073
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,437)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	1/10 (10,0)	NE [4,67; NE]	3/9 (33,3)	NE [0,39; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,045
Nein	9/45 (20,0)	29,4 [NE; NE]	14/44 (31,8)	13,0 [8,77; NE]	0,39 [0,16; 0,95] 0,033
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,958)					
Ja	4/22 (18,2)	NE [NE; NE]	5/15 (33,3)	13,0 [2,14; NE]	0,40 [0,10; 1,59] 0,181
Nein	6/31 (19,4)	29,4 [NE; NE]	12/38 (31,6)	NE [7,49; NE]	0,34 [0,12; 0,98] 0,038
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aedstany_sub_safb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 124: Subgruppen für Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
< 65 Jahre	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [7,49; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,010
≥ 65 Jahre	10/36 (27,8)	29,4 [NE; NE]	9/33 (27,3)	NE [9,69; NE]	0,58 [0,22; 1,50] 0,256
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,542)					
Männlich	8/42 (19,0)	29,4 [NE; NE]	11/38 (28,9)	10,1 [8,77; NE]	0,35 [0,13; 0,95] 0,033
Weiblich	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	3/18 (16,7)	NE [7,49; NE]	0,61 [0,10; 3,67] 0,583
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,626)					
Europa	9/39 (23,1)	29,4 [NE; NE]	11/34 (32,4)	10,1 [8,77; NE]	0,43 [0,17; 1,09] 0,069
Andere	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	3/22 (13,6)	NE [7,23; NE]	0,30 [0,03; 3,03] 0,284
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,196)					
0-II	1/22 (4,5)	NE [NE; NE]	6/26 (23,1)	NE [8,77; NE]	0,11 [0,01; 0,98] 0,020
III-IV	8/32 (25,0)	29,4 [NE; NE]	8/29 (27,6)	13,0 [9,69; NE]	0,54 [0,19; 1,55] 0,246
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,418)					
0	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	3/20 (15,0)	NE [8,77; NE]	0,17 [0,02; 1,78] 0,108
1-2	9/35 (25,7)	29,4 [NE; NE]	11/36 (30,6)	13,0 [7,49; NE]	0,52 [0,20; 1,32] 0,161
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,306)					
1-2	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	3/12 (25,0)	13,0 [7,49; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,076

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	1/17 (5,9)	NE [NE; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,43; NE]	0,15 [0,01; 1,68] 0,077
≥ 4	9/31 (29,0)	29,4 [NE; NE]	9/38 (23,7)	NE [8,77; NE]	0,74 [0,27; 2,00] 0,563
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,854)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [2,79; NE]	1/8 (12,5)	NE [0,43; NE]	0,89 [0,06; 14,36] 0,937
Nein	9/50 (18,0)	29,4 [NE; NE]	13/48 (27,1)	NE [9,69; NE]	0,39 [0,16; 0,96] 0,034
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,834)					
Krankheitsprogress	8/42 (19,0)	NE [NE; NE]	11/45 (24,4)	NE [8,77; NE]	0,54 [0,21; 1,39] 0,197
Toxizität	1/7 (14,3)	NE [4,67; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,093
Andere	1/9 (11,1)	29,4 [NE; NE]	1/5 (20,0)	13,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,046
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,321)					
< 5 cm	3/31 (9,7)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [8,77; NE]	0,21 [0,05; 0,96] 0,030
≥ 5 cm	7/25 (28,0)	29,4 [NE; NE]	8/31 (25,8)	13,0 [8,77; NE]	0,73 [0,25; 2,14] 0,569
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
≤ 3,5 mg/L	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	2/17 (11,8)	NE [9,69; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,320
> 3,5 mg/L	10/46 (21,7)	29,4 [NE; NE]	11/36 (30,6)	13,0 [8,77; NE]	0,41 [0,16; 1,06] 0,061
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,463)					
Ja	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	6/25 (24,0)	10,1 [7,49; NE]	0,33 [0,08; 1,41] 0,119
Nein	7/35 (20,0)	29,4 [NE; NE]	7/29 (24,1)	NE [8,77; NE]	0,57 [0,18; 1,78] 0,329
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	1/10 (10,0)	NE [4,67; NE]	1/9 (11,1)	NE [7,23; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Nein	9/45 (20,0)	29,4 [NE; NE]	12/44 (27,3)	13,0 [8,77; NE]	0,46 [0,18; 1,17] 0,096
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Ja	4/22 (18,2)	NE [NE; NE]	4/15 (26,7)	13,0 [10,12; NE]	0,52 [0,12; 2,29] 0,383
Nein	6/31 (19,4)	29,4 [NE; NE]	9/38 (23,7)	NE [8,77; NE]	0,45 [0,15; 1,36] 0,150
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aedstall_sub_saftb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 125: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Anämie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,248)					
< 65 Jahre	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1)	NE [2,92; NE]	0,75 [0,22; 2,50] 0,635
≥ 65 Jahre	11/36 (30,6)	NE [15,54; NE]	6/33 (18,2)	27,0 [NE; NE]	1,71 [0,58; 5,02] 0,325
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,441)					
Männlich	13/42 (31,0)	NE [15,54; NE]	7/38 (18,4)	NE [NE; NE]	1,44 [0,57; 3,69] 0,446
Weiblich	3/16 (18,8)	NE [NE; NE]	5/18 (27,8)	27,0 [1,41; NE]	0,83 [0,18; 3,71] 0,802
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,813)					
Europa	10/39 (25,6)	NE [NE; NE]	7/34 (20,6)	27,0 [NE; NE]	1,40 [0,51; 3,89] 0,521
Andere	6/19 (31,6)	NE [4,63; NE]	5/22 (22,7)	NE [2,79; NE]	1,01 [0,28; 3,61] 0,986
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,777)					
0-II	6/22 (27,3)	NE [4,63; NE]	6/26 (23,1)	NE [3,35; NE]	1,03 [0,32; 3,26] 0,964
III-IV	8/32 (25,0)	NE [15,54; NE]	6/29 (20,7)	27,0 [NE; NE]	1,21 [0,38; 3,82] 0,747
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,827)					
0	7/23 (30,4)	NE [4,44; NE]	4/20 (20,0)	NE [2,79; NE]	1,56 [0,44; 5,50] 0,490
1-2	9/35 (25,7)	NE [15,54; NE]	8/36 (22,2)	27,0 [NE; NE]	1,15 [0,42; 3,15] 0,786
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,233)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [0,03; NE]	4/12 (33,3)	NE [1,35; NE]	0,26 [0,03; 2,33] 0,194

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	6/17 (35,3)	NE [3,94; NE]	1/6 (16,7)	NE [0,10; NE]	1,25 [0,15; 10,84] 0,836
≥ 4	9/31 (29,0)	NE [15,54; NE]	7/38 (18,4)	27,0 [NE; NE]	1,89 [0,66; 5,39] 0,232
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,720)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [0,26; NE]	1/8 (12,5)	NE [2,30; NE]	0,63 [0,04; 10,31] 0,746
Nein	15/50 (30,0)	NE [15,54; NE]	11/48 (22,9)	27,0 [NE; NE]	1,32 [0,58; 2,96] 0,514
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,169)					
Krankheitsprogress	11/42 (26,2)	NE [NE; NE]	9/45 (20,0)	27,0 [NE; NE]	1,51 [0,60; 3,77] 0,380
Toxizität	3/7 (42,9)	NE [0,26; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Andere	2/9 (22,2)	NE [0,03; NE]	3/5 (60,0)	2,3 [0,10; NE]	0,13 [0,01; 1,37] 0,056
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,733)					
< 5 cm	7/31 (22,6)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	27,0 [NE; NE]	0,99 [0,28; 3,55] 0,973
≥ 5 cm	8/25 (32,0)	NE [2,04; NE]	7/31 (22,6)	NE [3,35; NE]	1,45 [0,52; 4,01] 0,485
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,455)					
≤ 3,5 mg/L	4/11 (36,4)	NE [0,16; NE]	4/17 (23,5)	NE [2,30; NE]	1,98 [0,44; 8,90] 0,368
> 3,5 mg/L	12/46 (26,1)	NE [NE; NE]	8/36 (22,2)	27,0 [NE; NE]	1,02 [0,38; 2,72] 0,977
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,989)					
Ja	8/20 (40,0)	NE [3,94; NE]	6/25 (24,0)	NE [2,92; NE]	1,32 [0,45; 3,89] 0,613
Nein	8/35 (22,9)	NE [NE; NE]	6/29 (20,7)	27,0 [NE; NE]	1,49 [0,47; 4,71] 0,508
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	2/10 (20,0)	NE [0,16; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,116
Nein	14/45 (31,1)	NE [15,54; NE]	11/44 (25,0)	27,0 [NE; NE]	1,29 [0,56; 2,95] 0,558
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,339)					
Ja	9/27 (33,3)	NE [4,44; NE]	8/28 (28,6)	27,0 [3,35; NE]	1,20 [0,44; 3,27] 0,727
Nein	4/12 (33,3)	NE [0,62; NE]	1/12 (8,3)	NE [1,41; NE]	3,88 [0,39; 38,86] 0,217
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,194)					
Ja	7/22 (31,8)	NE [2,04; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	5,22 [0,62; 43,61] 0,092
Nein	7/31 (22,6)	NE [15,54; NE]	10/38 (26,3)	27,0 [NE; NE]	0,79 [0,28; 2,24] 0,657
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Anämie PTs: Anaemia, Iron deficiency anaemia.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_anaesi_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 126: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,888)					
Männlich	7/42 (16,7)	NE [NE; NE]	3/38 (7,9)	NE [NE; NE]	1,59 [0,40; 6,41] 0,509
Weiblich	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	27,0 [NE; NE]	2,05 [0,19; 22,80] 0,549
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,873)					
0-II	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	1/26 (3,8)	NE [NE; NE]	2,00 [0,18; 22,04] 0,565
III-IV	6/32 (18,8)	NE [NE; NE]	4/29 (13,8)	27,0 [NE; NE]	1,46 [0,35; 6,13] 0,602
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
0	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	0/20 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,163
1-2	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	5/36 (13,9)	27,0 [NE; NE]	1,27 [0,35; 4,61] 0,717
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Ja	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Nein	9/50 (18,0)	NE [NE; NE]	5/48 (10,4)	27,0 [NE; NE]	1,88 [0,57; 6,23] 0,291
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,906)					
Krankheitsprogress	6/42 (14,3)	NE [NE; NE]	4/45 (8,9)	27,0 [NE; NE]	2,11 [0,53; 8,47] 0,279
Toxizität	1/7 (14,3)	NE [15,54; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Andere	2/9 (22,2)	NE [0,03; NE]	1/5 (20,0)	NE [2,37; NE]	0,79 [0,06; 10,15] 0,857
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,494)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [2,00; NE]	1/17 (5,9)	NE [NE; NE]	4,68 [0,36; 60,16] 0,210
> 3,5 mg/L	7/46 (15,2)	NE [NE; NE]	4/36 (11,1)	27,0 [NE; NE]	1,35 [0,32; 5,67] 0,684
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
Ja	1/10 (10,0)	NE [0,16; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Nein	8/45 (17,8)	NE [NE; NE]	5/44 (11,4)	27,0 [NE; NE]	1,68 [0,49; 5,73] 0,402
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
Ja	6/27 (22,2)	NE [15,54; NE]	4/28 (14,3)	27,0 [NE; NE]	1,76 [0,43; 7,23] 0,428
Nein	2/12 (16,7)	NE [3,94; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,232
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Anämie PTs: Anaemia, Iron deficiency anaemia.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_an3aesi_sub_saftb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 127: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,425)					
< 65 Jahre	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [2,92; NE]	0,55 [0,13; 2,31] 0,406
≥ 65 Jahre	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	4/33 (12,1)	NE [NE; NE]	1,11 [0,31; 3,97] 0,876
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,186)					
Männlich	8/42 (19,0)	NE [NE; NE]	5/38 (13,2)	NE [NE; NE]	1,24 [0,40; 3,82] 0,715
Weiblich	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	4/18 (22,2)	NE [1,41; NE]	0,25 [0,03; 2,24] 0,179
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,396)					
Europa	7/39 (17,9)	NE [NE; NE]	5/34 (14,7)	NE [NE; NE]	1,14 [0,36; 3,59] 0,834
Andere	2/19 (10,5)	NE [NE; NE]	4/22 (18,2)	NE [NE; NE]	0,48 [0,08; 2,82] 0,407
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,985)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [0,26; NE]	1/8 (12,5)	NE [2,30; NE]	0,63 [0,04; 10,31] 0,746
Nein	8/50 (16,0)	NE [NE; NE]	8/48 (16,7)	NE [NE; NE]	0,84 [0,31; 2,26] 0,729
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	7/42 (16,7)	NE [NE; NE]	6/45 (13,3)	NE [NE; NE]	1,15 [0,39; 3,45] 0,799
Toxizität	2/7 (28,6)	NE [0,26; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Andere	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	3/5 (60,0)	2,3 [0,10; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,017
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,355)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≤ 3,5 mg/L	3/11 (27,3)	NE [0,62; NE]	3/17 (17,6)	NE [NE; NE]	1,36 [0,25; 7,43] 0,725
> 3,5 mg/L	6/46 (13,0)	NE [NE; NE]	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	0,60 [0,19; 1,93] 0,380
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,437)					
Ja	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	5/25 (20,0)	NE [2,92; NE]	0,56 [0,13; 2,39] 0,429
Nein	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	4/29 (13,8)	NE [NE; NE]	1,31 [0,36; 4,80] 0,686
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	1/10 (10,0)	NE [0,26; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Nein	8/45 (17,8)	NE [NE; NE]	8/44 (18,2)	NE [NE; NE]	0,90 [0,33; 2,41] 0,829
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,415)					
Ja	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	2,78 [0,28; 28,05] 0,368
Nein	4/31 (12,9)	NE [NE; NE]	7/38 (18,4)	NE [NE; NE]	0,57 [0,17; 1,96] 0,367
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Anämie PTs: Anaemia, Iron deficiency anaemia.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/ttte_sub_cutaug24.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_an2aesi_sub_safb_a.rtf
 Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
 07DEC2024 / 05:25

Tabelle 128: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blutung (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,136)					
< 65 Jahre	5/22 (22,7)	NE [10,84; NE]	5/23 (21,7)	NE [4,04; NE]	0,89 [0,26; 3,08] 0,851
≥ 65 Jahre	11/36 (30,6)	NE [5,09; NE]	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	3,45 [0,96; 12,43] 0,042
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,750)					
Männlich	12/42 (28,6)	NE [10,84; NE]	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	1,68 [0,63; 4,49] 0,295
Weiblich	4/16 (25,0)	NE [5,49; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	2,20 [0,40; 12,12] 0,351
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,067)					
Europa	11/39 (28,2)	NE [9,23; NE]	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	5,19 [1,14; 23,58] 0,017
Andere	5/19 (26,3)	NE [10,84; NE]	6/22 (27,3)	NE [4,04; NE]	0,78 [0,23; 2,61] 0,687
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,480)					
0-II	6/22 (27,3)	NE [10,84; NE]	2/26 (7,7)	NE [NE; NE]	2,64 [0,53; 13,25] 0,223
III-IV	10/32 (31,3)	NE [5,09; NE]	6/29 (20,7)	NE [NE; NE]	1,53 [0,55; 4,20] 0,411
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,996)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [1,87; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	2,09 [0,19; 23,43] 0,540
3	6/17 (35,3)	NE [1,91; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,04; NE]	1,63 [0,19; 13,71] 0,651
≥ 4	8/31 (25,8)	NE [10,84; NE]	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	1,72 [0,60; 4,98] 0,308
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,507)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	1/8 (12,5)	NE [1,91; NE]	1/8 (12,5)	NE [1,61; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886
Nein	15/50 (30,0)	NE [10,84; NE]	7/48 (14,6)	NE [NE; NE]	2,05 [0,84; 5,04] 0,109
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
Krankheitsprogress	9/42 (21,4)	NE [NE; NE]	7/45 (15,6)	NE [NE; NE]	1,32 [0,49; 3,55] 0,581
Toxizität	4/7 (57,1)	9,2 [0,76; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,051
Andere	3/9 (33,3)	NE [1,87; NE]	1/5 (20,0)	NE [1,61; NE]	1,49 [0,14; 15,71] 0,757
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,278)					
< 5 cm	12/31 (38,7)	NE [5,49; NE]	7/23 (30,4)	NE [2,79; NE]	1,28 [0,50; 3,26] 0,604
≥ 5 cm	4/25 (16,0)	NE [NE; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	4,79 [0,53; 43,22] 0,124
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,256)					
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [5,49; NE]	3/17 (17,6)	NE [4,04; NE]	1,52 [0,23; 10,07] 0,664
> 3,5 mg/L	14/46 (30,4)	NE [10,84; NE]	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	3,17 [1,02; 9,83] 0,036
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,825)					
Ja	6/20 (30,0)	NE [1,87; NE]	4/25 (16,0)	NE [4,04; NE]	1,73 [0,48; 6,21] 0,398
Nein	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	4/29 (13,8)	NE [NE; NE]	1,97 [0,58; 6,72] 0,272
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,661)					
Ja	5/10 (50,0)	5,5 [0,07; NE]	2/9 (22,2)	NE [1,61; NE]	1,96 [0,38; 10,15] 0,415
Nein	8/45 (17,8)	NE [NE; NE]	6/44 (13,6)	NE [NE; NE]	1,25 [0,43; 3,63] 0,683
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,305)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	8/27 (29,6)	NE [9,23; NE]	6/28 (21,4)	NE [4,04; NE]	1,18 [0,41; 3,44] 0,766
Nein	4/12 (33,3)	NE [1,64; NE]	1/12 (8,3)	NE [1,61; NE]	4,43 [0,47; 41,38] 0,157
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,475)					
Ja	7/22 (31,8)	NE [1,87; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	2,86 [0,58; 14,11] 0,176
Nein	7/31 (22,6)	NE [NE; NE]	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	1,39 [0,46; 4,14] 0,556
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Blutung PTs: Blood blister, Cerebral haemorrhage, Conjunctival haemorrhage, Contusion, Ear haemorrhage, Ecchymosis, Epistaxis, Eye haemorrhage, Gingival bleeding, Haematochezia, Haematoma, Haematuria, Haemoptysis, Mouth haemorrhage, Muscle haemorrhage, Oral blood blister, Petechiae, Post procedural contusion, Post procedural haemorrhage, Purpura, Rectal haemorrhage, Scleral haemorrhage, Skin haemorrhage, Subdural haematoma, Ulcer haemorrhage, Vaginal haemorrhage, Wound haemorrhage.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_blaesi_sub_saftb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 129: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,079)					
< 65 Jahre	5/22 (22,7)	NE [10,84; NE]	5/23 (21,7)	NE [4,04; NE]	0,89 [0,26; 3,08] 0,851
≥ 65 Jahre	11/36 (30,6)	NE [5,09; NE]	2/33 (6,1)	NE [NE; NE]	5,11 [1,13; 23,12] 0,018
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,900)					
Männlich	12/42 (28,6)	NE [10,84; NE]	5/38 (13,2)	NE [NE; NE]	2,01 [0,71; 5,73] 0,180
Weiblich	4/16 (25,0)	NE [5,49; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	2,20 [0,40; 12,12] 0,351
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,618)					
0-II	6/22 (27,3)	NE [10,84; NE]	2/26 (7,7)	NE [NE; NE]	2,64 [0,53; 13,25] 0,223
III-IV	10/32 (31,3)	NE [5,09; NE]	5/29 (17,2)	NE [NE; NE]	1,83 [0,62; 5,36] 0,263
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [1,87; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	2,09 [0,19; 23,43] 0,540
3	6/17 (35,3)	NE [1,91; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,04; NE]	1,63 [0,19; 13,71] 0,651
≥ 4	8/31 (25,8)	NE [10,84; NE]	5/38 (13,2)	NE [NE; NE]	2,06 [0,67; 6,30] 0,196
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,444)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [1,91; NE]	1/8 (12,5)	NE [1,61; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886
Nein	15/50 (30,0)	NE [10,84; NE]	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	2,39 [0,92; 6,16] 0,063
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Krankheitsprogress	9/42 (21,4)	NE [NE; NE]	6/45 (13,3)	NE [NE; NE]	1,53 [0,54; 4,32] 0,415
Toxizität	4/7 (57,1)	9,2 [0,76; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,051
Andere	3/9 (33,3)	NE [1,87; NE]	1/5 (20,0)	NE [1,61; NE]	1,49 [0,14; 15,71] 0,757
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,342)					
< 5 cm	12/31 (38,7)	NE [5,49; NE]	6/23 (26,1)	NE [4,04; NE]	1,49 [0,56; 3,98] 0,425
≥ 5 cm	4/25 (16,0)	NE [NE; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	4,79 [0,53; 43,22] 0,124
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,256)					
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [5,49; NE]	3/17 (17,6)	NE [4,04; NE]	1,52 [0,23; 10,07] 0,664
> 3,5 mg/L	14/46 (30,4)	NE [10,84; NE]	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	3,17 [1,02; 9,83] 0,036
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,616)					
Ja	6/20 (30,0)	NE [1,87; NE]	4/25 (16,0)	NE [4,04; NE]	1,73 [0,48; 6,21] 0,398
Nein	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	3/29 (10,3)	NE [NE; NE]	2,63 [0,68; 10,16] 0,146
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,799)					
Ja	5/10 (50,0)	5,5 [0,07; NE]	2/9 (22,2)	NE [1,61; NE]	1,96 [0,38; 10,15] 0,415
Nein	8/45 (17,8)	NE [NE; NE]	5/44 (11,4)	NE [NE; NE]	1,48 [0,48; 4,56] 0,492
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,305)					
Ja	8/27 (29,6)	NE [9,23; NE]	6/28 (21,4)	NE [4,04; NE]	1,18 [0,41; 3,44] 0,766
Nein	4/12 (33,3)	NE [1,64; NE]	1/12 (8,3)	NE [1,61; NE]	4,43 [0,47; 41,38] 0,157
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,602)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	7/22 (31,8)	NE [1,87; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	2,86 [0,58; 14,11] 0,176
Nein	7/31 (22,6)	NE [NE; NE]	5/38 (13,2)	NE [NE; NE]	1,66 [0,53; 5,25] 0,383
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Blutung PTs: Blood blister, Cerebral haemorrhage, Conjunctival haemorrhage, Contusion, Ear haemorrhage, Ecchymosis, Epistaxis, Eye haemorrhage, Gingival bleeding, Haematochezia, Haematoma, Haematuria, Haemoptysis, Mouth haemorrhage, Muscle haemorrhage, Oral blood blister, Petechiae, Post procedural contusion, Post procedural haemorrhage, Purpura, Rectal haemorrhage, Scleral haemorrhage, Skin haemorrhage, Subdural haematoma, Ulcer haemorrhage, Vaginal haemorrhage, Wound haemorrhage.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_bl2aesi_sub_saftb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 130: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: COVID-19 (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
< 65 Jahre	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]	4/23 (17,4)	NE [4,99; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,011
≥ 65 Jahre	10/36 (27,8)	NE [13,96; NE]	7/33 (21,2)	NE [4,83; NE]	0,58 [0,21; 1,65] 0,294
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,459)					
Männlich	8/42 (19,0)	NE [NE; NE]	9/38 (23,7)	NE [4,83; NE]	0,25 [0,09; 0,74] 0,008
Weiblich	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	0,80 [0,11; 5,82] 0,828
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,130)					
Europa	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	8/34 (23,5)	NE [4,83; NE]	0,26 [0,08; 0,82] 0,014
Andere	5/19 (26,3)	NE [7,39; NE]	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	0,70 [0,15; 3,35] 0,657
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,129)					
0-II	5/22 (22,7)	NE [13,96; NE]	2/26 (7,7)	NE [4,99; NE]	0,82 [0,15; 4,53] 0,809
III-IV	5/32 (15,6)	NE [NE; NE]	8/29 (27,6)	NE [4,83; NE]	0,28 [0,08; 0,95] 0,030
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,757)					
0	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	2/20 (10,0)	NE [NE; NE]	0,23 [0,03; 1,79] 0,133
1-2	8/35 (22,9)	NE [14,69; NE]	9/36 (25,0)	NE [4,99; NE]	0,46 [0,17; 1,23] 0,115
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,887)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [13,96; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,398

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	3/17 (17,6)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,99; NE]	0,45 [0,04; 5,06] 0,511
≥ 4	6/31 (19,4)	NE [14,69; NE]	9/38 (23,7)	NE [4,83; NE]	0,37 [0,12; 1,09] 0,063
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,749)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [2,79; NE]	1/8 (12,5)	NE [4,83; NE]	0,58 [0,03; 10,25] 0,705
Nein	9/50 (18,0)	NE [NE; NE]	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	0,41 [0,16; 1,04] 0,053
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	7/42 (16,7)	NE [NE; NE]	11/45 (24,4)	NE [4,99; NE]	0,39 [0,15; 1,03] 0,049
Toxizität	1/7 (14,3)	NE [6,11; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Andere	2/9 (22,2)	NE [13,96; NE]	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,200)					
< 5 cm	4/31 (12,9)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [4,99; NE]	0,16 [0,03; 0,79] 0,014
≥ 5 cm	5/25 (20,0)	NE [14,69; NE]	6/31 (19,4)	NE [7,98; NE]	0,67 [0,20; 2,24] 0,514
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,076)					
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [7,39; NE]	3/17 (17,6)	NE [4,83; NE]	2,20 [0,35; 13,74] 0,387
> 3,5 mg/L	8/46 (17,4)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	NE [7,98; NE]	0,27 [0,08; 0,90] 0,026
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,747)					
Ja	7/20 (35,0)	NE [7,39; NE]	8/25 (32,0)	8,0 [3,45; NE]	0,52 [0,18; 1,48] 0,208
Nein	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	2/29 (6,9)	NE [NE; NE]	0,73 [0,09; 5,72] 0,763
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,375)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	1/10 (10,0)	NE [3,48; NE]	2/9 (22,2)	NE [1,05; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,103
Nein	9/45 (20,0)	NE [NE; NE]	8/44 (18,2)	NE [7,98; NE]	0,47 [0,18; 1,29] 0,133
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	5/27 (18,5)	NE [14,69; NE]	9/28 (32,1)	8,0 [3,45; NE]	0,25 [0,08; 0,78] 0,012
Nein	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,257
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,832)					
Ja	5/22 (22,7)	NE [13,96; NE]	3/15 (20,0)	NE [3,45; NE]	0,60 [0,13; 2,68] 0,502
Nein	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	7/38 (18,4)	NE [NE; NE]	0,32 [0,09; 1,14] 0,060
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. COVID-19 PTs: COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_covaesi_sub_saftb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 131: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
< 65 Jahre	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]	4/23 (17,4)	NE [4,99; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,011
≥ 65 Jahre	7/36 (19,4)	NE [14,69; NE]	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	0,44 [0,12; 1,58] 0,191
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,855)					
Männlich	6/42 (14,3)	NE [NE; NE]	7/38 (18,4)	NE [4,83; NE]	0,18 [0,05; 0,65] 0,004
Weiblich	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	0,42 [0,04; 4,76] 0,471
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,108)					
Europa	3/39 (7,7)	NE [NE; NE]	7/34 (20,6)	NE [4,83; NE]	0,18 [0,04; 0,72] 0,007
Andere	4/19 (21,1)	NE [13,96; NE]	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	0,55 [0,09; 3,42] 0,512
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,804)					
0	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	2/20 (10,0)	NE [NE; NE]	0,23 [0,03; 1,79] 0,133
1-2	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	NE [4,99; NE]	0,32 [0,10; 1,06] 0,052
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,717)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [13,96; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,398
3	1/17 (5,9)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,99; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,046
≥ 4	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	7/38 (18,4)	NE [NE; NE]	0,37 [0,11; 1,23] 0,094
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [4,83; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,083
Nein	7/50 (14,0)	NE [NE; NE]	8/48 (16,7)	NE [NE; NE]	0,37 [0,13; 1,06] 0,055
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	4/42 (9,5)	NE [NE; NE]	9/45 (20,0)	NE [4,99; NE]	0,26 [0,08; 0,85] 0,016
Toxizität	1/7 (14,3)	NE [6,11; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Andere	2/9 (22,2)	NE [13,96; NE]	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,769)					
Ja	5/20 (25,0)	NE [7,39; NE]	7/25 (28,0)	NE [3,45; NE]	0,39 [0,12; 1,28] 0,105
Nein	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	1/29 (3,4)	NE [NE; NE]	0,48 [0,02; 9,51] 0,627
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,780)					
Ja	1/10 (10,0)	NE [3,48; NE]	1/9 (11,1)	NE [1,97; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,221
Nein	6/45 (13,3)	NE [NE; NE]	7/44 (15,9)	NE [NE; NE]	0,31 [0,10; 0,98] 0,036
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Ja	4/27 (14,8)	NE [14,69; NE]	7/28 (25,0)	NE [4,83; NE]	0,23 [0,06; 0,83] 0,017
Nein	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,772)					
Ja	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	2/15 (13,3)	NE [3,45; NE]	0,28 [0,04; 2,16] 0,199
Nein	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	0,35 [0,09; 1,31] 0,097

Subgruppe	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a				HR [95% KI] p-Wert ^c
	Pirtobrutinib				
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. COVID-19 PTs: COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_cov2aes_i_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 132: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,050)					
< 65 Jahre	3/22 (13,6)	NE [12,58; NE]	5/23 (21,7)	NE [4,04; NE]	0,39 [0,09; 1,76] 0,206
≥ 65 Jahre	9/36 (25,0)	NE [NE; NE]	2/33 (6,1)	NE [NE; NE]	3,91 [0,84; 18,16] 0,061
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,517)					
Männlich	8/42 (19,0)	NE [NE; NE]	5/38 (13,2)	NE [NE; NE]	1,14 [0,37; 3,53] 0,815
Weiblich	4/16 (25,0)	NE [5,49; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	1,96 [0,35; 11,05] 0,439
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,437)					
0-II	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	2/26 (7,7)	NE [NE; NE]	1,93 [0,36; 10,31] 0,436
III-IV	7/32 (21,9)	NE [12,58; NE]	5/29 (17,2)	NE [NE; NE]	0,96 [0,29; 3,17] 0,952
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,935)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [1,87; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	2,09 [0,19; 23,43] 0,540
3	4/17 (23,5)	NE [11,30; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,04; NE]	0,95 [0,10; 8,84] 0,964
≥ 4	6/31 (19,4)	NE [NE; NE]	5/38 (13,2)	NE [NE; NE]	1,28 [0,38; 4,32] 0,696
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,626)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [1,91; NE]	1/8 (12,5)	NE [1,61; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886
Nein	11/50 (22,0)	NE [NE; NE]	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	1,42 [0,52; 3,91] 0,494
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,869)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Krankheitsprogress	5/42 (11,9)	NE [NE; NE]	6/45 (13,3)	NE [NE; NE]	0,66 [0,19; 2,29] 0,513
Toxizität	4/7 (57,1)	11,3 [0,76; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,065
Andere	3/9 (33,3)	NE [1,87; NE]	1/5 (20,0)	NE [1,61; NE]	1,57 [0,15; 16,32] 0,703
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,294)					
< 5 cm	9/31 (29,0)	NE [12,58; NE]	6/23 (26,1)	NE [4,04; NE]	0,85 [0,29; 2,48] 0,768
≥ 5 cm	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	3,37 [0,35; 32,71] 0,265
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,831)					
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [5,49; NE]	2/17 (11,8)	NE [4,04; NE]	2,11 [0,27; 16,77] 0,471
> 3,5 mg/L	10/46 (21,7)	NE [NE; NE]	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	1,73 [0,52; 5,79] 0,367
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,315)					
Ja	4/10 (40,0)	NE [0,82; NE]	1/9 (11,1)	NE [1,61; NE]	3,01 [0,33; 27,10] 0,302
Nein	6/45 (13,3)	NE [NE; NE]	6/44 (13,6)	NE [NE; NE]	0,70 [0,22; 2,27] 0,549
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,897)					
Ja	7/27 (25,9)	NE [11,30; NE]	5/28 (17,9)	NE [NE; NE]	1,07 [0,33; 3,44] 0,911
Nein	1/12 (8,3)	NE [12,58; NE]	1/12 (8,3)	NE [1,61; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,378
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,320)					
Ja	5/22 (22,7)	NE [12,58; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	2,92 [0,32; 27,07] 0,326
Nein	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	0,88 [0,27; 2,92] 0,837

Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53.					
a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Hämorrhagie PTs: Blood blister, Cerebral haemorrhage, Conjunctival haemorrhage, Ear haemorrhage, Epistaxis, Eye haemorrhage, Gingival bleeding, Haematochezia, Haematoma, Haematuria, Haemoptysis, Mouth haemorrhage, Muscle haemorrhage, Oral blood blister, Post procedural haemorrhage, Rectal haemorrhage, Scleral haemorrhage, Skin haemorrhage, Subdural haematoma, Ulcer haemorrhage, Vaginal haemorrhage, Wound haemorrhage.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_heaes_sub_safb_a.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 133: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,679)					
Männlich	8/42 (19,0)	NE [NE; NE]	4/38 (10,5)	NE [NE; NE]	1,42 [0,42; 4,75] 0,570
Weiblich	4/16 (25,0)	NE [5,49; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	1,96 [0,35; 11,05] 0,439
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,593)					
0-II	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	2/26 (7,7)	NE [NE; NE]	1,93 [0,36; 10,31] 0,436
III-IV	7/32 (21,9)	NE [12,58; NE]	4/29 (13,8)	NE [NE; NE]	1,20 [0,34; 4,26] 0,778
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,920)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [1,87; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	2,09 [0,19; 23,43] 0,540
3	4/17 (23,5)	NE [11,30; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,04; NE]	0,95 [0,10; 8,84] 0,964
≥ 4	6/31 (19,4)	NE [NE; NE]	4/38 (10,5)	NE [NE; NE]	1,58 [0,43; 5,80] 0,485
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,546)					
Ja	1/8 (12,5)	NE [1,91; NE]	1/8 (12,5)	NE [1,61; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886
Nein	11/50 (22,0)	NE [NE; NE]	5/48 (10,4)	NE [NE; NE]	1,69 [0,58; 4,94] 0,334
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,933)					
Krankheitsprogress	5/42 (11,9)	NE [NE; NE]	5/45 (11,1)	NE [NE; NE]	0,78 [0,22; 2,85] 0,712
Toxizität	4/7 (57,1)	11,3 [0,76; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,065

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Andere	3/9 (33,3)	NE [1,87; NE]	1/5 (20,0)	NE [1,61; NE]	1,57 [0,15; 16,32] 0,703
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,368)					
< 5 cm	9/31 (29,0)	NE [12,58; NE]	5/23 (21,7)	NE [4,04; NE]	1,01 [0,33; 3,12] 0,986
≥ 5 cm	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	3,37 [0,35; 32,71] 0,265
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,831)					
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [5,49; NE]	2/17 (11,8)	NE [4,04; NE]	2,11 [0,27; 16,77] 0,471
> 3,5 mg/L	10/46 (21,7)	NE [NE; NE]	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	1,73 [0,52; 5,79] 0,367
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,395)					
Ja	4/10 (40,0)	NE [0,82; NE]	1/9 (11,1)	NE [1,61; NE]	3,01 [0,33; 27,10] 0,302
Nein	6/45 (13,3)	NE [NE; NE]	5/44 (11,4)	NE [NE; NE]	0,82 [0,24; 2,80] 0,748
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,897)					
Ja	7/27 (25,9)	NE [11,30; NE]	5/28 (17,9)	NE [NE; NE]	1,07 [0,33; 3,44] 0,911
Nein	1/12 (8,3)	NE [12,58; NE]	1/12 (8,3)	NE [1,61; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,378
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,399)					
Ja	5/22 (22,7)	NE [12,58; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	2,92 [0,32; 27,07] 0,326
Nein	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	5/38 (13,2)	NE [NE; NE]	1,05 [0,30; 3,68] 0,938

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.					
Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53.					
a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.					
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Hämorrhagie PTs: Blood blister, Cerebral haemorrhage, Conjunctival haemorrhage, Ear haemorrhage, Epistaxis, Eye haemorrhage, Gingival bleeding, Haematochezia, Haematoma, Haematuria, Haemoptysis, Mouth haemorrhage, Muscle haemorrhage, Oral blood blister, Post procedural haemorrhage, Rectal haemorrhage, Scleral haemorrhage, Skin haemorrhage, Subdural haematoma, Ulcer haemorrhage, Vaginal haemorrhage, Wound haemorrhage.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_he2aesi_sub_safb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 134: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,154)					
< 65 Jahre	9/22 (40,9)	21,0 [2,79; NE]	10/23 (43,5)	5,0 [1,74; NE]	0,57 [0,21; 1,51] 0,254
≥ 65 Jahre	27/36 (75,0)	3,5 [1,97; 7,39]	19/33 (57,6)	4,6 [1,97; 9,26]	1,06 [0,58; 1,96] 0,840
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,659)					
Männlich	27/42 (64,3)	3,6 [2,46; 19,02]	19/38 (50,0)	3,4 [1,97; NE]	0,94 [0,52; 1,73] 0,850
Weiblich	9/16 (56,3)	10,2 [1,87; NE]	10/18 (55,6)	9,3 [0,95; NE]	0,59 [0,21; 1,64] 0,312
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,379)					
Europa	23/39 (59,0)	6,3 [1,87; 20,96]	20/34 (58,8)	3,2 [1,48; 7,98]	0,79 [0,43; 1,47] 0,462
Andere	13/19 (68,4)	3,5 [2,79; 19,02]	9/22 (40,9)	9,3 [1,97; NE]	1,06 [0,43; 2,63] 0,888
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,562)					
0-II	12/22 (54,5)	10,2 [2,99; NE]	11/26 (42,3)	5,0 [1,91; NE]	0,60 [0,24; 1,49] 0,266
III-IV	22/32 (68,8)	2,8 [1,77; 10,58]	17/29 (58,6)	4,6 [1,68; NE]	1,08 [0,56; 2,08] 0,816
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,859)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [1,97; NE]	3/12 (25,0)	NE [2,27; NE]	0,61 [0,10; 3,72] 0,589
3	12/17 (70,6)	2,8 [0,76; 20,90]	4/6 (66,7)	5,0 [0,95; NE]	0,67 [0,21; 2,19] 0,509
≥ 4	22/31 (71,0)	3,5 [2,63; 9,23]	22/38 (57,9)	3,2 [1,74; 9,26]	0,85 [0,45; 1,62] 0,629
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,322)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	5/8 (62,5)	3,6 [0,53; NE]	1/8 (12,5)	NE [0,76; NE]	4,52 [0,45; 45,63] 0,173
Nein	31/50 (62,0)	6,1 [2,79; 20,90]	28/48 (58,3)	3,4 [1,97; 9,26]	0,79 [0,47; 1,35] 0,389
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,957)					
Krankheitsprogress	26/42 (61,9)	5,1 [2,63; 19,02]	27/45 (60,0)	3,4 [1,74; 7,98]	0,73 [0,42; 1,29] 0,278
Toxizität	5/7 (71,4)	3,6 [0,10; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,036
Andere	5/9 (55,6)	20,9 [0,53; NE]	2/5 (40,0)	NE [0,95; NE]	0,17 [0,01; 2,05] 0,126
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,715)					
< 5 cm	22/31 (71,0)	3,6 [1,97; 19,02]	15/23 (65,2)	3,4 [1,28; 9,26]	0,81 [0,40; 1,64] 0,557
≥ 5 cm	13/25 (52,0)	9,2 [2,46; NE]	14/31 (45,2)	4,6 [1,91; NE]	0,83 [0,39; 1,79] 0,639
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,507)					
≤ 3,5 mg/L	5/11 (45,5)	20,9 [0,53; NE]	8/17 (47,1)	5,0 [1,74; NE]	0,77 [0,21; 2,81] 0,701
> 3,5 mg/L	31/46 (67,4)	3,6 [2,63; 10,22]	19/36 (52,8)	5,7 [2,27; NE]	1,03 [0,55; 1,93] 0,915
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,577)					
Ja	15/20 (75,0)	1,9 [1,12; 6,11]	15/25 (60,0)	3,2 [1,28; 4,99]	1,03 [0,49; 2,15] 0,946
Nein	20/35 (57,1)	10,2 [2,83; 20,90]	13/29 (44,8)	24,5 [1,97; NE]	1,27 [0,59; 2,74] 0,533
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,628)					
Ja	5/10 (50,0)	21,0 [0,30; NE]	3/9 (33,3)	NE [0,07; NE]	0,65 [0,12; 3,39] 0,608
Nein	30/45 (66,7)	3,2 [2,46; 7,39]	24/44 (54,5)	4,6 [2,27; NE]	1,05 [0,60; 1,85] 0,851
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,282)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	14/22 (63,6)	3,2 [1,58; NE]	9/15 (60,0)	2,3 [1,48; NE]	0,67 [0,27; 1,66] 0,388
Nein	20/31 (64,5)	6,1 [2,79; 10,58]	18/38 (47,4)	5,7 [1,97; NE]	1,08 [0,55; 2,11] 0,827
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen: SOC Infections and infestations.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_inaes_sub_safb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 135: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,504)					
< 65 Jahre	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	0,94 [0,13; 6,72] 0,948
≥ 65 Jahre	18/36 (50,0)	15,1 [5,03; NE]	10/33 (30,3)	24,5 [7,98; NE]	1,24 [0,56; 2,74] 0,590
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,703)					
Männlich	16/42 (38,1)	16,8 [8,41; NE]	9/38 (23,7)	NE [7,98; NE]	0,98 [0,42; 2,28] 0,966
Weiblich	4/16 (25,0)	NE [5,13; NE]	3/18 (16,7)	24,5 [NE; NE]	2,10 [0,38; 11,59] 0,386
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,301)					
Europa	16/39 (41,0)	15,1 [5,03; NE]	8/34 (23,5)	24,5 [8,12; NE]	1,64 [0,67; 4,02] 0,274
Andere	4/19 (21,1)	NE [16,76; NE]	4/22 (18,2)	NE [5,72; NE]	0,61 [0,13; 2,86] 0,530
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,158)					
0-II	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	4/26 (15,4)	NE [NE; NE]	0,55 [0,12; 2,56] 0,438
III-IV	16/32 (50,0)	15,1 [2,96; NE]	8/29 (27,6)	24,5 [7,98; NE]	1,73 [0,70; 4,25] 0,228
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,248)					
0	8/23 (34,8)	NE [7,10; NE]	2/20 (10,0)	NE [5,72; NE]	2,19 [0,43; 11,16] 0,335
1-2	12/35 (34,3)	NE [10,58; NE]	10/36 (27,8)	24,5 [7,98; NE]	0,94 [0,40; 2,23] 0,895
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,934)					
1-2	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3)	NE [2,27; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	8/17 (47,1)	NE [2,96; NE]	2/6 (33,3)	5,7 [0,99; NE]	0,62 [0,12; 3,20] 0,567
≥ 4	12/31 (38,7)	NE [5,13; NE]	9/38 (23,7)	24,5 [8,12; NE]	1,11 [0,45; 2,74] 0,822
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
Ja	3/8 (37,5)	NE [1,71; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,025
Nein	17/50 (34,0)	NE [15,15; NE]	12/48 (25,0)	24,5 [8,12; NE]	0,96 [0,45; 2,04] 0,906
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,553)					
Krankheitsprogress	13/42 (31,0)	NE [10,58; NE]	10/45 (22,2)	24,5 [8,12; NE]	1,08 [0,47; 2,49] 0,852
Toxizität	5/7 (71,4)	5,0 [0,10; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,063
Andere	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	2/5 (40,0)	NE [0,99; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,033
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,106)					
< 5 cm	9/31 (29,0)	NE [16,76; NE]	7/23 (30,4)	24,5 [5,72; NE]	0,75 [0,27; 2,11] 0,586
≥ 5 cm	11/25 (44,0)	15,1 [2,96; NE]	5/31 (16,1)	NE [8,12; NE]	2,10 [0,72; 6,19] 0,167
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,489)					
≤ 3,5 mg/L	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	0,47 [0,04; 5,81] 0,549
> 3,5 mg/L	19/46 (41,3)	16,8 [7,10; NE]	9/36 (25,0)	24,5 [8,12; NE]	1,21 [0,53; 2,79] 0,652
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,835)					
Ja	9/20 (45,0)	16,8 [2,96; NE]	5/25 (20,0)	NE [7,98; NE]	1,34 [0,42; 4,29] 0,620
Nein	10/35 (28,6)	NE [10,58; NE]	7/29 (24,1)	24,5 [NE; NE]	1,22 [0,45; 3,30] 0,689
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,530)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	3/10 (30,0)	NE [0,72; NE]	2/9 (22,2)	NE [1,05; NE]	0,86 [0,13; 5,54] 0,872
Nein	16/45 (35,6)	NE [7,10; NE]	9/44 (20,5)	24,5 [NE; NE]	1,39 [0,60; 3,20] 0,442
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,457)					
Ja	7/27 (25,9)	NE [16,76; NE]	6/28 (21,4)	24,5 [7,98; NE]	0,75 [0,24; 2,37] 0,627
Nein	5/12 (41,7)	NE [2,96; NE]	2/12 (16,7)	NE [1,94; NE]	1,37 [0,22; 8,51] 0,732
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,546)					
Ja	8/22 (36,4)	NE [2,79; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,27; NE]	1,25 [0,37; 4,27] 0,718
Nein	11/31 (35,5)	16,8 [8,41; NE]	7/38 (18,4)	24,5 [NE; NE]	1,31 [0,49; 3,49] 0,590
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen: SOC Infections and infestations.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_in3aesi_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 136: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,453)					
Männlich	27/42 (64,3)	6,1 [2,83; 15,47]	15/38 (39,5)	13,1 [2,30; NE]	1,07 [0,55; 2,09] 0,834
Weiblich	9/16 (56,3)	10,2 [1,87; NE]	10/18 (55,6)	9,3 [0,95; NE]	0,59 [0,21; 1,64] 0,312
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,345)					
Europa	23/39 (59,0)	9,2 [2,63; 20,90]	17/34 (50,0)	3,4 [1,48; NE]	0,84 [0,43; 1,64] 0,622
Andere	13/19 (68,4)	3,5 [2,79; 15,47]	8/22 (36,4)	13,1 [1,97; NE]	1,16 [0,45; 3,01] 0,758
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,506)					
0-II	12/22 (54,5)	10,2 [2,99; NE]	10/26 (38,5)	5,0 [1,91; NE]	0,65 [0,25; 1,65] 0,362
III-IV	22/32 (68,8)	6,1 [2,46; 15,47]	14/29 (48,3)	9,3 [1,68; NE]	1,24 [0,61; 2,54] 0,554
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,868)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [1,97; NE]	2/12 (16,7)	NE [4,57; NE]	1,03 [0,14; 7,37] 0,978
3	12/17 (70,6)	4,0 [1,45; 20,90]	4/6 (66,7)	5,0 [0,95; NE]	0,59 [0,18; 1,91] 0,372
≥ 4	22/31 (71,0)	6,1 [2,63; 11,79]	19/38 (50,0)	3,4 [1,74; NE]	0,90 [0,45; 1,78] 0,758
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,410)					
Ja	5/8 (62,5)	4,0 [0,53; NE]	1/8 (12,5)	NE [0,76; NE]	3,97 [0,41; 38,83] 0,208
Nein	31/50 (62,0)	7,4 [2,99; 15,47]	24/48 (50,0)	5,0 [1,97; NE]	0,85 [0,48; 1,49] 0,566
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,765)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Krankheitsprogress	26/42 (61,9)	7,4 [2,79; 15,47]	24/45 (53,3)	4,6 [1,74; 13,11]	0,81 [0,45; 1,45] 0,471
Toxizität	5/7 (71,4)	4,8 [0,49; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,043
Andere	5/9 (55,6)	20,9 [0,53; NE]	1/5 (20,0)	NE [0,95; NE]	0,22 [0,01; 3,59] 0,247
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,593)					
< 5 cm	22/31 (71,0)	4,8 [2,63; 19,02]	14/23 (60,9)	5,0 [1,28; 13,11]	0,83 [0,41; 1,69] 0,604
≥ 5 cm	13/25 (52,0)	11,8 [3,48; NE]	11/31 (35,5)	NE [1,91; NE]	0,82 [0,34; 1,96] 0,655
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,329)					
≤ 3,5 mg/L	5/11 (45,5)	20,9 [0,53; NE]	8/17 (47,1)	5,0 [1,74; NE]	0,77 [0,21; 2,81] 0,701
> 3,5 mg/L	31/46 (67,4)	5,2 [2,83; 14,69]	16/36 (44,4)	13,1 [3,19; NE]	1,19 [0,61; 2,33] 0,601
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,360)					
Ja	15/20 (75,0)	2,7 [1,12; 7,39]	14/25 (56,0)	3,2 [1,28; 4,99]	0,97 [0,45; 2,10] 0,939
Nein	20/35 (57,1)	14,7 [3,15; 20,90]	10/29 (34,5)	24,5 [9,26; NE]	1,59 [0,69; 3,68] 0,276
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,451)					
Ja	5/10 (50,0)	21,0 [0,30; NE]	3/9 (33,3)	NE [0,07; NE]	0,54 [0,09; 3,22] 0,489
Nein	30/45 (66,7)	4,8 [2,63; 11,79]	20/44 (45,5)	9,3 [3,19; NE]	1,18 [0,64; 2,16] 0,596
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,481)					
Ja	14/22 (63,6)	4,3 [1,58; NE]	7/15 (46,7)	3,4 [1,48; NE]	1,00 [0,38; 2,62] 0,994
Nein	20/31 (64,5)	6,1 [2,83; 14,69]	16/38 (42,1)	13,1 [3,19; NE]	1,07 [0,53; 2,17] 0,847

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen: SOC Infections and infestations.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_in2aesi_sub_saftb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 137: Subgruppen für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,923)					
< 65 Jahre	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	1,78 [0,16; 19,80] 0,636
≥ 65 Jahre	18/36 (50,0)	15,1 [5,03; NE]	11/33 (33,3)	24,5 [5,72; NE]	1,05 [0,48; 2,28] 0,905
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,593)					
Männlich	15/42 (35,7)	NE [10,58; NE]	9/38 (23,7)	NE [5,72; NE]	0,96 [0,41; 2,24] 0,927
Weiblich	5/16 (31,3)	NE [5,13; NE]	3/18 (16,7)	24,5 [NE; NE]	2,10 [0,38; 11,59] 0,386
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,437)					
Europa	15/39 (38,5)	NE [5,13; NE]	8/34 (23,5)	24,5 [8,12; NE]	1,58 [0,64; 3,92] 0,321
Andere	5/19 (26,3)	NE [16,76; NE]	4/22 (18,2)	NE [5,72; NE]	0,63 [0,13; 2,94] 0,552
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,666)					
0-II	4/22 (18,2)	NE [16,82; NE]	3/26 (11,5)	NE [NE; NE]	0,71 [0,14; 3,70] 0,684
III-IV	15/32 (46,9)	15,1 [4,67; NE]	9/29 (31,0)	24,5 [5,72; NE]	1,43 [0,60; 3,42] 0,421
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,189)					
0	9/23 (39,1)	16,8 [7,10; NE]	2/20 (10,0)	NE [5,72; NE]	2,19 [0,43; 11,16] 0,335
1-2	11/35 (31,4)	NE [10,58; NE]	10/36 (27,8)	24,5 [7,98; NE]	0,90 [0,37; 2,17] 0,808
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,943)					
1-2	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3)	NE [2,27; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	8/17 (47,1)	NE [2,96; NE]	2/6 (33,3)	5,7 [0,99; NE]	0,62 [0,12; 3,20] 0,567
≥ 4	12/31 (38,7)	16,8 [5,13; NE]	9/38 (23,7)	24,5 [8,12; NE]	1,03 [0,41; 2,60] 0,952
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,625)					
Ja	3/8 (37,5)	NE [1,71; NE]	1/8 (12,5)	NE [4,83; NE]	3,87 [0,36; 41,49] 0,237
Nein	17/50 (34,0)	NE [15,15; NE]	11/48 (22,9)	24,5 [24,51; NE]	1,02 [0,46; 2,24] 0,960
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,505)					
Krankheitsprogress	13/42 (31,0)	NE [15,15; NE]	10/45 (22,2)	24,5 [8,12; NE]	1,05 [0,45; 2,46] 0,907
Toxizität	5/7 (71,4)	5,0 [0,10; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,063
Andere	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	2/5 (40,0)	NE [0,99; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,033
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,381)					
< 5 cm	10/31 (32,3)	NE [16,76; NE]	6/23 (26,1)	24,5 [5,72; NE]	0,94 [0,32; 2,81] 0,919
≥ 5 cm	10/25 (40,0)	15,1 [2,96; NE]	6/31 (19,4)	NE [7,98; NE]	1,56 [0,55; 4,42] 0,394
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,631)					
≤ 3,5 mg/L	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	2/17 (11,8)	NE [4,83; NE]	0,75 [0,06; 9,79] 0,827
> 3,5 mg/L	19/46 (41,3)	16,8 [8,41; NE]	9/36 (25,0)	24,5 [8,12; NE]	1,16 [0,50; 2,69] 0,735
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,913)					
Ja	8/20 (40,0)	16,8 [3,58; NE]	5/25 (20,0)	NE [7,98; NE]	1,13 [0,34; 3,76] 0,846
Nein	11/35 (31,4)	NE [10,58; NE]	7/29 (24,1)	24,5 [24,51; NE]	1,20 [0,44; 3,28] 0,719
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,673)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	3/10 (30,0)	NE [0,72; NE]	1/9 (11,1)	NE [1,84; NE]	2,00 [0,20; 19,79] 0,546
Nein	16/45 (35,6)	NE [8,41; NE]	10/44 (22,7)	24,5 [8,12; NE]	1,15 [0,50; 2,61] 0,742
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,132)					
Ja	7/27 (25,9)	NE [16,76; NE]	7/28 (25,0)	24,5 [4,83; NE]	0,53 [0,17; 1,69] 0,275
Nein	5/12 (41,7)	NE [2,96; NE]	1/12 (8,3)	NE [5,72; NE]	3,10 [0,32; 30,36] 0,307
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,852)					
Ja	7/22 (31,8)	NE [2,96; NE]	3/15 (20,0)	NE [7,98; NE]	1,52 [0,38; 6,09] 0,548
Nein	12/31 (38,7)	16,8 [8,41; NE]	8/38 (21,1)	24,5 [8,12; NE]	1,14 [0,44; 2,92] 0,789
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen: SOC Infections and infestations.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_insaesi_sub_safb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 138: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,353)					
< 65 Jahre	9/22 (40,9)	21,0 [2,79; NE]	8/23 (34,8)	NE [2,30; NE]	0,79 [0,28; 2,20] 0,659
≥ 65 Jahre	25/36 (69,4)	3,6 [1,97; 9,23]	17/33 (51,5)	5,7 [2,27; NE]	1,19 [0,63; 2,25] 0,601
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,595)					
Männlich	25/42 (59,5)	8,1 [2,63; NE]	15/38 (39,5)	7,2 [2,30; NE]	1,21 [0,63; 2,32] 0,576
Weiblich	9/16 (56,3)	10,2 [1,87; NE]	10/18 (55,6)	9,3 [1,48; NE]	0,74 [0,28; 1,98] 0,557
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,290)					
Europa	21/39 (53,8)	9,2 [1,87; 20,96]	18/34 (52,9)	4,6 [1,97; NE]	0,92 [0,48; 1,76] 0,803
Andere	13/19 (68,4)	4,1 [2,79; 19,02]	7/22 (31,8)	9,3 [2,27; NE]	1,48 [0,56; 3,88] 0,426
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,356)					
0-II	11/22 (50,0)	10,2 [2,99; NE]	10/26 (38,5)	NE [1,91; NE]	0,71 [0,28; 1,78] 0,462
III-IV	21/32 (65,6)	3,2 [1,77; 19,02]	14/29 (48,3)	7,2 [2,27; NE]	1,35 [0,67; 2,72] 0,401
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,836)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [1,97; NE]	3/12 (25,0)	NE [2,27; NE]	0,64 [0,10; 3,92] 0,628
3	12/17 (70,6)	2,8 [0,76; 20,90]	3/6 (50,0)	5,7 [0,95; NE]	0,89 [0,24; 3,32] 0,864
≥ 4	20/31 (64,5)	5,1 [2,76; 19,02]	19/38 (50,0)	7,2 [1,91; NE]	1,05 [0,54; 2,06] 0,889
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,343)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	5/8 (62,5)	3,6 [0,53; NE]	1/8 (12,5)	NE [0,76; NE]	4,52 [0,45; 45,63] 0,173
Nein	29/50 (58,0)	8,1 [2,83; 20,96]	24/48 (50,0)	5,7 [3,19; NE]	0,98 [0,56; 1,71] 0,936
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,996)					
Krankheitsprogress	24/42 (57,1)	9,2 [2,79; 19,02]	23/45 (51,1)	5,6 [2,30; NE]	0,92 [0,50; 1,66] 0,773
Toxizität	5/7 (71,4)	3,6 [0,10; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,036
Andere	5/9 (55,6)	20,9 [0,53; NE]	2/5 (40,0)	NE [0,95; NE]	0,17 [0,01; 2,05] 0,126
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,972)					
< 5 cm	21/31 (67,7)	3,6 [1,97; 20,90]	13/23 (56,5)	5,7 [1,74; NE]	1,07 [0,52; 2,24] 0,854
≥ 5 cm	12/25 (48,0)	9,2 [2,76; NE]	12/31 (38,7)	NE [2,27; NE]	0,96 [0,43; 2,15] 0,924
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,698)					
≤ 3,5 mg/L	5/11 (45,5)	20,9 [0,53; NE]	6/17 (35,3)	NE [1,74; NE]	0,97 [0,25; 3,72] 0,977
> 3,5 mg/L	29/46 (63,0)	3,6 [2,76; 10,58]	18/36 (50,0)	5,7 [3,19; NE]	1,13 [0,60; 2,14] 0,693
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,778)					
Ja	14/20 (70,0)	1,9 [1,12; 8,12]	11/25 (44,0)	5,6 [1,68; NE]	1,53 [0,68; 3,44] 0,303
Nein	19/35 (54,3)	10,6 [2,99; 20,96]	13/29 (44,8)	24,5 [1,97; NE]	1,18 [0,54; 2,57] 0,671
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,914)					
Ja	5/10 (50,0)	21,0 [0,30; NE]	2/9 (22,2)	NE [0,07; NE]	1,00 [0,16; 6,32] 1,000
Nein	28/45 (62,2)	3,5 [2,63; 19,02]	21/44 (47,7)	7,2 [3,19; NE]	1,26 [0,70; 2,26] 0,446
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,596)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	14/22 (63,6)	3,5 [1,58; NE]	7/15 (46,7)	7,2 [1,48; NE]	0,93 [0,35; 2,46] 0,891
Nein	18/31 (58,1)	8,1 [2,83; 20,90]	16/38 (42,1)	9,3 [3,38; NE]	1,22 [0,61; 2,47] 0,574

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
 Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53.
 a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
 Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
 Infektionen ohne COVID-19: SOC Infections and infestations ohne PTs COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_inoasi_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
 07DEC2024 / 05:25

Tabelle 139: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,486)					
< 65 Jahre	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	0,94 [0,13; 6,72] 0,948
≥ 65 Jahre	15/36 (41,7)	16,8 [5,13; NE]	8/33 (24,2)	24,5 [8,12; NE]	1,31 [0,54; 3,14] 0,548
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,782)					
Männlich	13/42 (31,0)	NE [15,15; NE]	7/38 (18,4)	NE [8,12; NE]	1,04 [0,40; 2,68] 0,938
Weiblich	4/16 (25,0)	NE [5,13; NE]	3/18 (16,7)	24,5 [NE; NE]	2,10 [0,38; 11,59] 0,386
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,506)					
Europa	13/39 (33,3)	NE [7,10; NE]	7/34 (20,6)	24,5 [NE; NE]	1,66 [0,63; 4,39] 0,304
Andere	4/19 (21,1)	NE [16,76; NE]	3/22 (13,6)	NE [5,72; NE]	0,78 [0,15; 4,04] 0,765
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,057)					
0-II	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	4/26 (15,4)	NE [NE; NE]	0,44 [0,08; 2,43] 0,336
III-IV	14/32 (43,8)	15,1 [5,03; NE]	6/29 (20,7)	24,5 [8,12; NE]	2,16 [0,77; 6,09] 0,135
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,385)					
0	7/23 (30,4)	NE [7,10; NE]	2/20 (10,0)	NE [5,72; NE]	2,11 [0,41; 10,90] 0,364
1-2	10/35 (28,6)	NE [16,76; NE]	8/36 (22,2)	24,5 [NE; NE]	1,00 [0,38; 2,59] 0,998
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,928)					
1-2	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3)	NE [2,27; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	8/17 (47,1)	NE [2,96; NE]	2/6 (33,3)	5,7 [0,99; NE]	0,62 [0,12; 3,20] 0,567
≥ 4	9/31 (29,0)	NE [15,15; NE]	7/38 (18,4)	24,5 [NE; NE]	1,08 [0,38; 3,04] 0,886
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	2/8 (25,0)	NE [1,71; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,059
Nein	15/50 (30,0)	NE [15,15; NE]	10/48 (20,8)	24,5 [NE; NE]	1,03 [0,45; 2,34] 0,948
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,528)					
Krankheitsprogress	10/42 (23,8)	NE [15,15; NE]	8/45 (17,8)	24,5 [NE; NE]	1,08 [0,42; 2,76] 0,874
Toxizität	5/7 (71,4)	5,0 [0,10; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,063
Andere	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	2/5 (40,0)	NE [0,99; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,033
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,465)					
≤ 3,5 mg/L	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	0,47 [0,04; 5,81] 0,549
> 3,5 mg/L	16/46 (34,8)	NE [10,58; NE]	7/36 (19,4)	24,5 [NE; NE]	1,29 [0,51; 3,27] 0,584
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,583)					
Ja	8/20 (40,0)	16,8 [2,96; NE]	4/25 (16,0)	NE [8,12; NE]	1,62 [0,45; 5,79] 0,453
Nein	8/35 (22,9)	NE [10,58; NE]	6/29 (20,7)	24,5 [NE; NE]	1,08 [0,36; 3,23] 0,885
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,881)					
Ja	3/10 (30,0)	NE [0,72; NE]	1/9 (11,1)	NE [1,94; NE]	1,64 [0,16; 17,11] 0,677
Nein	13/45 (28,9)	NE [16,76; NE]	8/44 (18,2)	24,5 [NE; NE]	1,28 [0,52; 3,16] 0,587
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	7/27 (25,9)	NE [16,76; NE]	4/28 (14,3)	24,5 [NE; NE]	1,16 [0,32; 4,16] 0,816
Nein	4/12 (33,3)	NE [5,13; NE]	2/12 (16,7)	NE [1,94; NE]	0,85 [0,11; 6,31] 0,870
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,807)					
Ja	7/22 (31,8)	NE [2,96; NE]	3/15 (20,0)	NE [2,27; NE]	1,59 [0,40; 6,32] 0,505
Nein	9/31 (29,0)	NE [10,58; NE]	6/38 (15,8)	24,5 [NE; NE]	1,23 [0,42; 3,59] 0,706
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen ohne COVID-19: SOC Infections and infestations ohne PTs COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ino3aesi_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 140: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,252)					
< 65 Jahre	9/22 (40,9)	19,0 [2,99; NE]	8/23 (34,8)	NE [2,30; NE]	0,75 [0,27; 2,09] 0,590
≥ 65 Jahre	24/36 (66,7)	5,2 [2,63; 11,79]	14/33 (42,4)	9,3 [3,68; NE]	1,33 [0,66; 2,69] 0,418
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,445)					
Männlich	24/42 (57,1)	9,2 [2,99; 19,02]	12/38 (31,6)	13,1 [3,19; NE]	1,33 [0,65; 2,74] 0,433
Weiblich	9/16 (56,3)	10,2 [1,87; NE]	10/18 (55,6)	9,3 [1,48; NE]	0,74 [0,28; 1,98] 0,557
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,145)					
Europa	20/39 (51,3)	11,8 [2,83; NE]	16/34 (47,1)	5,6 [2,30; NE]	0,88 [0,45; 1,76] 0,727
Andere	13/19 (68,4)	4,1 [2,79; 15,47]	6/22 (27,3)	NE [9,26; NE]	1,69 [0,60; 4,76] 0,311
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,386)					
0-II	11/22 (50,0)	10,2 [2,99; NE]	9/26 (34,6)	NE [1,91; NE]	0,78 [0,30; 2,00] 0,603
III-IV	20/32 (62,5)	8,1 [2,63; 19,02]	12/29 (41,4)	13,1 [5,55; NE]	1,43 [0,67; 3,05] 0,353
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,989)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [1,97; NE]	2/12 (16,7)	NE [4,57; NE]	1,10 [0,15; 7,88] 0,928
3	12/17 (70,6)	4,0 [1,45; 20,90]	3/6 (50,0)	13,1 [0,95; NE]	0,77 [0,21; 2,84] 0,692
≥ 4	19/31 (61,3)	8,1 [2,99; 19,02]	17/38 (44,7)	9,3 [1,91; NE]	1,02 [0,50; 2,10] 0,949
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,335)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	5/8 (62,5)	4,0 [0,53; NE]	1/8 (12,5)	NE [0,76; NE]	3,97 [0,41; 38,83] 0,208
Nein	28/50 (56,0)	10,2 [3,15; 20,96]	21/48 (43,8)	9,3 [3,68; NE]	1,00 [0,55; 1,81] 0,999
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,951)					
Krankheitsprogress	24/42 (57,1)	9,2 [2,99; 19,02]	21/45 (46,7)	7,2 [3,19; NE]	0,96 [0,52; 1,78] 0,893
Toxizität	5/7 (71,4)	4,8 [0,49; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,043
Andere	4/9 (44,4)	20,9 [0,53; NE]	1/5 (20,0)	NE [0,95; NE]	0,22 [0,01; 3,59] 0,247
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,921)					
< 5 cm	21/31 (67,7)	4,8 [2,63; 20,90]	12/23 (52,2)	9,3 [1,74; NE]	1,09 [0,51; 2,31] 0,830
≥ 5 cm	11/25 (44,0)	11,8 [4,11; NE]	10/31 (32,3)	NE [2,30; NE]	0,84 [0,34; 2,10] 0,708
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,599)					
≤ 3,5 mg/L	5/11 (45,5)	20,9 [0,53; NE]	6/17 (35,3)	NE [1,74; NE]	0,97 [0,25; 3,72] 0,977
> 3,5 mg/L	28/46 (60,9)	8,1 [2,99; 15,47]	16/36 (44,4)	9,3 [3,68; NE]	1,17 [0,60; 2,30] 0,643
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,800)					
Ja	14/20 (70,0)	3,0 [1,12; 11,79]	11/25 (44,0)	5,6 [1,68; NE]	1,32 [0,57; 3,02] 0,517
Nein	18/35 (51,4)	15,5 [3,48; 20,96]	10/29 (34,5)	24,5 [9,26; NE]	1,47 [0,62; 3,44] 0,375
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,743)					
Ja	5/10 (50,0)	21,0 [0,30; NE]	2/9 (22,2)	NE [0,07; NE]	0,85 [0,12; 6,02] 0,866
Nein	27/45 (60,0)	4,8 [2,79; 19,02]	18/44 (40,9)	13,1 [4,57; NE]	1,33 [0,71; 2,51] 0,367
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,056)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	14/27 (51,9)	10,2 [3,48; NE]	13/28 (46,4)	7,2 [3,19; NE]	0,68 [0,30; 1,53] 0,349
Nein	10/12 (83,3)	3,2 [1,45; 20,90]	3/12 (25,0)	13,1 [1,48; NE]	2,06 [0,50; 8,55] 0,309
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,881)					
Ja	14/22 (63,6)	4,1 [1,58; NE]	6/15 (40,0)	7,2 [1,48; NE]	1,21 [0,44; 3,31] 0,709
Nein	17/31 (54,8)	9,2 [3,15; 20,90]	14/38 (36,8)	13,1 [4,57; NE]	1,23 [0,58; 2,58] 0,593
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen ohne COVID-19: SOC Infections and infestations ohne PTs COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ino2aesi_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 141: Subgruppen für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,957)					
< 65 Jahre	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	1,78 [0,16; 19,80] 0,636
≥ 65 Jahre	14/36 (38,9)	16,8 [7,10; NE]	8/33 (24,2)	24,5 [8,12; NE]	1,11 [0,45; 2,74] 0,820
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,710)					
Männlich	11/42 (26,2)	NE [15,15; NE]	6/38 (15,8)	NE [8,12; NE]	1,05 [0,38; 2,92] 0,921
Weiblich	5/16 (31,3)	NE [5,13; NE]	3/18 (16,7)	24,5 [NE; NE]	2,10 [0,38; 11,59] 0,386
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,390)					
Europa	12/39 (30,8)	NE [7,10; NE]	6/34 (17,6)	24,5 [24,51; NE]	1,93 [0,67; 5,51] 0,214
Andere	4/19 (21,1)	NE [16,76; NE]	3/22 (13,6)	NE [5,72; NE]	0,56 [0,09; 3,50] 0,527
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,181)					
0-II	2/22 (9,1)	NE [16,82; NE]	3/26 (11,5)	NE [NE; NE]	0,30 [0,03; 2,88] 0,267
III-IV	13/32 (40,6)	15,1 [5,03; NE]	6/29 (20,7)	24,5 [8,12; NE]	2,00 [0,70; 5,69] 0,187
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,295)					
0	8/23 (34,8)	16,8 [7,10; NE]	2/20 (10,0)	NE [5,72; NE]	2,11 [0,41; 10,90] 0,364
1-2	8/35 (22,9)	NE [16,76; NE]	7/36 (19,4)	24,5 [24,51; NE]	0,94 [0,33; 2,70] 0,908
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,806)					
1-2	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3)	NE [2,27; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	7/17 (41,2)	NE [3,58; NE]	2/6 (33,3)	5,7 [0,99; NE]	0,55 [0,10; 2,94] 0,476
≥ 4	9/31 (29,0)	NE [15,15; NE]	6/38 (15,8)	24,5 [24,51; NE]	1,18 [0,39; 3,56] 0,775
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	2/8 (25,0)	NE [1,71; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,059
Nein	14/50 (28,0)	NE [16,76; NE]	9/48 (18,8)	24,5 [24,51; NE]	1,01 [0,42; 2,42] 0,981
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,512)					
Krankheitsprogress	9/42 (21,4)	NE [15,15; NE]	7/45 (15,6)	24,5 [24,51; NE]	1,05 [0,38; 2,92] 0,921
Toxizität	5/7 (71,4)	5,0 [0,10; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,063
Andere	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	2/5 (40,0)	NE [0,99; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,033
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,144)					
< 5 cm	8/31 (25,8)	NE [16,76; NE]	6/23 (26,1)	24,5 [5,72; NE]	0,75 [0,24; 2,38] 0,623
≥ 5 cm	8/25 (32,0)	15,1 [7,10; NE]	3/31 (9,7)	NE [NE; NE]	2,33 [0,60; 9,06] 0,209
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,984)					
≤ 3,5 mg/L	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	1/17 (5,9)	NE [NE; NE]	1,31 [0,06; 26,65] 0,861
> 3,5 mg/L	15/46 (32,6)	NE [15,15; NE]	7/36 (19,4)	24,5 [NE; NE]	1,15 [0,44; 2,97] 0,778
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,696)					
Ja	6/20 (30,0)	NE [4,67; NE]	4/25 (16,0)	NE [8,12; NE]	1,02 [0,25; 4,12] 0,979
Nein	9/35 (25,7)	NE [10,58; NE]	5/29 (17,2)	24,5 [24,51; NE]	1,40 [0,44; 4,42] 0,562
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	3/10 (30,0)	NE [0,72; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,188
Nein	12/45 (26,7)	NE [16,76; NE]	8/44 (18,2)	24,5 [NE; NE]	1,06 [0,41; 2,70] 0,908
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,326)					
Ja	6/27 (22,2)	NE [16,76; NE]	4/28 (14,3)	24,5 [NE; NE]	0,73 [0,18; 2,97] 0,662
Nein	4/12 (33,3)	NE [5,13; NE]	1/12 (8,3)	NE [5,72; NE]	1,89 [0,17; 21,45] 0,601
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,893)					
Ja	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	1,64 [0,30; 8,81] 0,562
Nein	10/31 (32,3)	16,8 [10,58; NE]	6/38 (15,8)	24,5 [NE; NE]	1,23 [0,42; 3,59] 0,706
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen ohne COVID-19: SOC Infections and infestations ohne PTs COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_inosaesi_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 142: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,381)					
< 65 Jahre	9/22 (40,9)	NE [2,76; NE]	11/23 (47,8)	7,4 [2,79; NE]	0,80 [0,32; 1,99] 0,632
≥ 65 Jahre	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	11/33 (33,3)	22,0 [3,35; NE]	0,29 [0,10; 0,81] 0,012
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,641)					
Männlich	11/42 (26,2)	NE [NE; NE]	14/38 (36,8)	7,4 [3,19; NE]	0,39 [0,17; 0,91] 0,023
Weiblich	5/16 (31,3)	NE [1,87; NE]	8/18 (44,4)	22,0 [2,33; NE]	0,78 [0,24; 2,47] 0,667
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,508)					
Europa	11/39 (28,2)	NE [9,13; NE]	12/34 (35,3)	22,0 [3,19; NE]	0,59 [0,26; 1,37] 0,220
Andere	5/19 (26,3)	NE [10,84; NE]	10/22 (45,5)	7,4 [1,61; NE]	0,38 [0,12; 1,23] 0,094
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,729)					
0-II	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	9/26 (34,6)	NE [2,79; NE]	0,45 [0,15; 1,36] 0,148
III-IV	10/32 (31,3)	NE [9,13; NE]	13/29 (44,8)	7,4 [2,99; NE]	0,47 [0,19; 1,14] 0,089
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,713)					
0	6/23 (26,1)	NE [5,32; NE]	6/20 (30,0)	NE [3,84; NE]	0,55 [0,17; 1,78] 0,310
1-2	10/35 (28,6)	NE [10,84; NE]	16/36 (44,4)	5,6 [2,99; NE]	0,44 [0,19; 0,99] 0,042
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,815)					
1-2	3/10 (30,0)	NE [0,26; NE]	4/12 (33,3)	7,4 [1,31; NE]	0,73 [0,16; 3,34] 0,680

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	4/17 (23,5)	NE [3,94; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,10; NE]	0,36 [0,06; 2,09] 0,236
≥ 4	9/31 (29,0)	NE [9,13; NE]	16/38 (42,1)	22,0 [3,19; NE]	0,51 [0,22; 1,20] 0,116
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,989)					
Ja	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [1,61; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Nein	16/50 (32,0)	NE [10,84; NE]	21/48 (43,8)	7,4 [3,19; NE]	0,51 [0,26; 0,99] 0,044
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,623)					
Krankheitsprogress	11/42 (26,2)	NE [NE; NE]	18/45 (40,0)	22,0 [3,19; NE]	0,50 [0,23; 1,08] 0,073
Toxizität	2/7 (28,6)	NE [3,71; NE]	1/6 (16,7)	NE [3,84; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Andere	3/9 (33,3)	NE [2,73; NE]	3/5 (60,0)	1,6 [0,10; NE]	0,16 [0,02; 1,68] 0,089
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,904)					
< 5 cm	8/31 (25,8)	NE [NE; NE]	8/23 (34,8)	22,0 [5,55; NE]	0,55 [0,19; 1,58] 0,261
≥ 5 cm	8/25 (32,0)	NE [3,94; NE]	14/31 (45,2)	3,8 [2,79; NE]	0,57 [0,24; 1,37] 0,208
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,292)					
≤ 3,5 mg/L	3/11 (27,3)	NE [2,73; NE]	5/17 (29,4)	NE [2,79; NE]	0,89 [0,19; 4,26] 0,883
> 3,5 mg/L	13/46 (28,3)	NE [NE; NE]	17/36 (47,2)	4,7 [2,99; NE]	0,32 [0,14; 0,73] 0,005
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,501)					
Ja	6/20 (30,0)	NE [9,13; NE]	10/25 (40,0)	4,7 [2,79; NE]	0,36 [0,12; 1,06] 0,056
Nein	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	12/29 (41,4)	22,0 [3,35; NE]	0,60 [0,25; 1,47] 0,263
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,523)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	4/10 (40,0)	NE [0,66; NE]	4/9 (44,4)	3,8 [0,03; NE]	0,64 [0,16; 2,59] 0,528
Nein	11/45 (24,4)	NE [NE; NE]	17/44 (38,6)	22,0 [3,35; NE]	0,41 [0,19; 0,91] 0,024
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,613)					
Ja	8/27 (29,6)	NE [10,84; NE]	12/28 (42,9)	22,0 [2,99; NE]	0,45 [0,18; 1,13] 0,083
Nein	3/12 (25,0)	NE [2,73; NE]	4/12 (33,3)	NE [1,61; NE]	0,65 [0,12; 3,57] 0,618
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,236)					
Ja	8/22 (36,4)	NE [2,76; NE]	6/15 (40,0)	7,4 [2,79; NE]	0,62 [0,21; 1,87] 0,392
Nein	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	15/38 (39,5)	22,0 [3,19; NE]	0,23 [0,08; 0,70] 0,005
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Neutropenie PTs: Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutropenic sepsis, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_neaes_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 143: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,359)					
< 65 Jahre	7/22 (31,8)	NE [3,71; NE]	8/23 (34,8)	NE [4,67; NE]	0,75 [0,27; 2,10] 0,584
≥ 65 Jahre	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	11/33 (33,3)	22,0 [3,35; NE]	0,29 [0,10; 0,80] 0,012
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,964)					
Männlich	10/42 (23,8)	NE [NE; NE]	11/38 (28,9)	NE [4,67; NE]	0,44 [0,18; 1,08] 0,066
Weiblich	4/16 (25,0)	NE [5,78; NE]	8/18 (44,4)	22,0 [2,79; NE]	0,55 [0,16; 1,88] 0,332
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,226)					
Europa	11/39 (28,2)	NE [9,13; NE]	11/34 (32,4)	22,0 [4,67; NE]	0,66 [0,28; 1,54] 0,341
Andere	3/19 (15,8)	NE [NE; NE]	8/22 (36,4)	NE [3,06; NE]	0,20 [0,04; 0,94] 0,024
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,714)					
0-II	4/22 (18,2)	NE [NE; NE]	7/26 (26,9)	NE [3,35; NE]	0,46 [0,13; 1,59] 0,207
III-IV	9/32 (28,1)	NE [10,84; NE]	12/29 (41,4)	7,4 [3,84; NE]	0,45 [0,17; 1,13] 0,085
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,823)					
0	5/23 (21,7)	NE [NE; NE]	5/20 (25,0)	NE [3,84; NE]	0,48 [0,13; 1,75] 0,261
1-2	9/35 (25,7)	NE [10,84; NE]	14/36 (38,9)	22,0 [3,06; NE]	0,43 [0,18; 1,02] 0,052
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,802)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [0,26; NE]	4/12 (33,3)	7,4 [2,79; NE]	0,41 [0,07; 2,28] 0,293

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	4/17 (23,5)	NE [3,94; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,10; NE]	0,36 [0,06; 2,09] 0,236
≥ 4	8/31 (25,8)	NE [10,84; NE]	13/38 (34,2)	22,0 [3,84; NE]	0,54 [0,22; 1,34] 0,176
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Ja	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Nein	14/50 (28,0)	NE [NE; NE]	19/48 (39,6)	22,0 [3,84; NE]	0,46 [0,23; 0,93] 0,029
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,863)					
Krankheitsprogress	9/42 (21,4)	NE [NE; NE]	16/45 (35,6)	22,0 [4,67; NE]	0,43 [0,19; 0,99] 0,044
Toxizität	2/7 (28,6)	NE [3,71; NE]	1/6 (16,7)	NE [3,84; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Andere	3/9 (33,3)	NE [2,73; NE]	2/5 (40,0)	NE [0,10; NE]	0,22 [0,02; 2,68] 0,201
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,556)					
< 5 cm	6/31 (19,4)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4)	22,0 [5,55; NE]	0,37 [0,11; 1,20] 0,085
≥ 5 cm	8/25 (32,0)	NE [3,94; NE]	12/31 (38,7)	4,7 [2,79; NE]	0,65 [0,27; 1,60] 0,355
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,223)					
≤ 3,5 mg/L	3/11 (27,3)	NE [2,73; NE]	5/17 (29,4)	NE [2,79; NE]	0,89 [0,19; 4,26] 0,883
> 3,5 mg/L	11/46 (23,9)	NE [NE; NE]	14/36 (38,9)	5,6 [3,35; NE]	0,28 [0,12; 0,70] 0,004
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,845)					
Ja	6/20 (30,0)	NE [9,13; NE]	9/25 (36,0)	4,7 [2,79; NE]	0,39 [0,13; 1,19] 0,096
Nein	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	10/29 (34,5)	22,0 [3,84; NE]	0,49 [0,18; 1,32] 0,150
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,238)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	4/10 (40,0)	NE [0,66; NE]	3/9 (33,3)	NE [0,03; NE]	0,90 [0,20; 4,09] 0,893
Nein	9/45 (20,0)	NE [NE; NE]	15/44 (34,1)	22,0 [4,67; NE]	0,34 [0,14; 0,80] 0,011
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,884)					
Ja	7/27 (25,9)	NE [10,84; NE]	10/28 (35,7)	22,0 [3,35; NE]	0,44 [0,16; 1,20] 0,106
Nein	2/12 (16,7)	NE [2,73; NE]	3/12 (25,0)	NE [1,35; NE]	0,43 [0,04; 4,15] 0,453
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,276)					
Ja	7/22 (31,8)	NE [3,94; NE]	5/15 (33,3)	7,4 [2,79; NE]	0,57 [0,17; 1,85] 0,340
Nein	4/31 (12,9)	NE [NE; NE]	13/38 (34,2)	22,0 [3,84; NE]	0,20 [0,06; 0,70] 0,005
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Neutropenie PTs: Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutropenic sepsis, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ne3aesi_sub_saftb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 144: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
< 65 Jahre	4/22 (18,2)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4)	NE [3,19; NE]	0,57 [0,16; 1,97] 0,367
≥ 65 Jahre	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	2/33 (6,1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,099
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
Ja	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [1,61; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Nein	4/50 (8,0)	NE [NE; NE]	8/48 (16,7)	NE [NE; NE]	0,41 [0,12; 1,38] 0,136
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,782)					
≤ 3,5 mg/L	1/11 (9,1)	NE [5,32; NE]	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	0,42 [0,04; 5,11] 0,490
> 3,5 mg/L	3/46 (6,5)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	NE [10,38; NE]	0,30 [0,07; 1,22] 0,078
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,765)					
Ja	1/10 (10,0)	NE [5,32; NE]	1/9 (11,1)	NE [1,61; NE]	0,65 [0,04; 10,73] 0,765
Nein	3/45 (6,7)	NE [NE; NE]	7/44 (15,9)	NE [10,38; NE]	0,39 [0,10; 1,55] 0,167
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Neutropenie PTs: Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutropenic sepsis, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased.					

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ne2aesi_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 145: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,355)					
< 65 Jahre	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	4/23 (17,4)	NE [NE; NE]	0,53 [0,12; 2,42] 0,412
≥ 65 Jahre	3/36 (8,3)	NE [NE; NE]	8/33 (24,2)	NE [3,35; NE]	0,17 [0,03; 0,79] 0,011
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Männlich	5/42 (11,9)	NE [NE; NE]	9/38 (23,7)	NE [NE; NE]	0,28 [0,09; 0,92] 0,026
Weiblich	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	0,30 [0,03; 2,95] 0,277
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,481)					
Europa	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	8/34 (23,5)	NE [7,03; NE]	0,33 [0,10; 1,07] 0,054
Andere	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	4/22 (18,2)	NE [NE; NE]	0,24 [0,03; 2,16] 0,167
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
0-II	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]	4/26 (15,4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,045
III-IV	6/32 (18,8)	NE [NE; NE]	8/29 (27,6)	NE [7,03; NE]	0,45 [0,15; 1,37] 0,149
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,740)					
0	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	4/20 (20,0)	NE [3,06; NE]	0,28 [0,05; 1,61] 0,132
1-2	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	8/36 (22,2)	NE [NE; NE]	0,29 [0,07; 1,09] 0,052
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,748)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [6,90; NE]	2/12 (16,7)	NE [7,03; NE]	0,46 [0,04; 5,27] 0,525

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
3	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,10; NE]	0,11 [0,01; 1,36] 0,045
≥ 4	3/31 (9,7)	NE [NE; NE]	8/38 (21,1)	NE [NE; NE]	0,35 [0,09; 1,34] 0,110
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [0,07; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264
Nein	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	11/48 (22,9)	NE [NE; NE]	0,33 [0,12; 0,94] 0,030
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,894)					
Krankheitsprogress	4/42 (9,5)	NE [NE; NE]	11/45 (24,4)	NE [NE; NE]	0,30 [0,09; 0,94] 0,029
Toxizität	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Andere	2/9 (22,2)	NE [2,73; NE]	1/5 (20,0)	NE [0,10; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,025
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
≤ 3,5 mg/L	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	3/17 (17,6)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,313
> 3,5 mg/L	6/46 (13,0)	NE [NE; NE]	9/36 (25,0)	NE [7,03; NE]	0,24 [0,08; 0,77] 0,012
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,167)					
Ja	2/20 (10,0)	NE [NE; NE]	9/25 (36,0)	NE [3,02; NE]	0,19 [0,04; 0,87] 0,018
Nein	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	3/29 (10,3)	NE [NE; NE]	0,49 [0,08; 3,18] 0,446
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,590)					
Ja	1/10 (10,0)	NE [4,86; NE]	1/9 (11,1)	NE [0,49; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,280
Nein	4/45 (8,9)	NE [NE; NE]	10/44 (22,7)	NE [NE; NE]	0,24 [0,07; 0,80] 0,013
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	3/27 (11,1)	NE [NE; NE]	8/28 (28,6)	NE [3,35; NE]	0,25 [0,07; 0,96] 0,030
Nein	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,981)					
Ja	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	2/15 (13,3)	NE [3,02; NE]	0,41 [0,06; 2,97] 0,365
Nein	4/31 (12,9)	NE [NE; NE]	9/38 (23,7)	NE [NE; NE]	0,32 [0,08; 1,18] 0,071
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Thrombozytopenie PTs: Platelet count decreased, Thrombocytopenia.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tcaesi_sub_saftb_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 146: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor (Population B)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,604)					
Männlich	5/42 (11,9)	NE [NE; NE]	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	0,40 [0,11; 1,46] 0,154
Weiblich	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	0,98 [0,06; 16,10] 0,990
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,632)					
Europa	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	5/34 (14,7)	NE [NE; NE]	0,51 [0,14; 1,88] 0,306
Andere	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	0,48 [0,04; 5,40] 0,542
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
0-II	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]	1/26 (3,8)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,294
III-IV	6/32 (18,8)	NE [NE; NE]	6/29 (20,7)	NE [7,95; NE]	0,62 [0,19; 2,03] 0,421
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,114
Nein	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	0,60 [0,18; 1,96] 0,394
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
Krankheitsprogress	4/42 (9,5)	NE [NE; NE]	7/45 (15,6)	NE [NE; NE]	0,46 [0,13; 1,60] 0,212
Toxizität	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Andere	2/9 (22,2)	NE [2,73; NE]	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,655
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≤ 3,5 mg/L	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,423
> 3,5 mg/L	6/46 (13,0)	NE [NE; NE]	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	0,45 [0,12; 1,70] 0,232
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,906)					
Ja	1/10 (10,0)	NE [4,86; NE]	1/9 (11,1)	NE [0,49; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,280
Nein	4/45 (8,9)	NE [NE; NE]	6/44 (13,6)	NE [NE; NE]	0,37 [0,10; 1,42] 0,133
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,866)					
Ja	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	1/15 (6,7)	NE [3,02; NE]	0,88 [0,08; 9,74] 0,916
Nein	4/31 (12,9)	NE [NE; NE]	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	0,47 [0,12; 1,89] 0,274
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Thrombozytopenie PTs: Platelet count decreased, Thrombocytopenia.					

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tc3aesi_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Anhang 4-G1.7.5: Hauptanalyse (UE nach SOC und PT)

Table 8: Results for adverse events occurring in $\geq 10\%$ of patients in one treatment arm, and events occurring in ≥ 10 patients and $\geq 1\%$ of patients in one treatment arm - Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=56)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value^b
Infections and infestations	36/58 (62.1)	5.1 [2.79; 19.02]	29/56 (51.8)	4.6 [1.97; NE]	0.87 [0.52; 1.44] 0.581
Pneumonia	14/58 (24.1)	NE [20.96; NE]	7/56 (12.5)	NE [NE; NE]	1.32 [0.52; 3.34] 0.548
COVID-19	8/58 (13.8)	NE [NE; NE]	11/56 (19.6)	NE [NE; NE]	0.28 [0.11; 0.72] 0.006
Bronchitis	1/58 (1.7)	NE [NE; NE]	8/56 (14.3)	NE [NE; NE]	0.09 [0.01; 0.70] 0.004
General disorders and administration site conditions	26/58 (44.8)	NE [6.47; NE]	30/56 (53.6)	5.1 [2.76; 13.24]	0.58 [0.33; 1.00] 0.048
Fatigue	9/58 (15.5)	NE [NE; NE]	13/56 (23.2)	17.5 [11.04; NE]	0.54 [0.23; 1.28] 0.153
Pyrexia	8/58 (13.8)	NE [NE; NE]	15/56 (26.8)	NE [7.75; NE]	0.28 [0.11; 0.73] 0.006
Gastrointestinal disorders	25/58 (43.1)	18.7 [6.70; NE]	31/56 (55.4)	5.0 [1.94; 9.20]	0.54 [0.31; 0.94] 0.027
Diarrhoea	15/58 (25.9)	NE [18.73; NE]	19/56 (33.9)	12.9 [7.16; NE]	0.58 [0.29; 1.18] 0.129

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=56)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value^b
Nausea	6/58 (10.3)	NE [NE; NE]	10/56 (17.9)	NE [NE; NE]	0.53 [0.19; 1.47] 0.213
Vomiting	5/58 (8.6)	NE [NE; NE]	9/56 (16.1)	NE [NE; NE]	0.36 [0.12; 1.09] 0.061
Constipation	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	7/56 (12.5)	NE [NE; NE]	0.38 [0.10; 1.36] 0.124
Abdominal pain	1/58 (1.7)	NE [NE; NE]	6/56 (10.7)	NE [NE; NE]	0.14 [0.02; 1.15] 0.033
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25/58 (43.1)	14.9 [8.71; NE]	19/56 (33.9)	NE [4.24; NE]	0.81 [0.44; 1.51] 0.516
Cough	12/58 (20.7)	NE [NE; NE]	11/56 (19.6)	NE [11.37; NE]	0.57 [0.24; 1.35] 0.196
Oropharyngeal pain	6/58 (10.3)	NE [NE; NE]	1/56 (1.8)	NE [NE; NE]	4.50 [0.52; 38.91] 0.135
Dyspnoea	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	6/56 (10.7)	NE [NE; NE]	0.46 [0.12; 1.74] 0.243
Blood and lymphatic system disorders	24/58 (41.4)	NE [4.83; NE]	26/56 (46.4)	5.6 [2.79; NE]	0.68 [0.39; 1.21] 0.182
Anaemia	15/58 (25.9)	NE [NE; NE]	12/56 (21.4)	27.0 [NE; NE]	1.19 [0.54; 2.63] 0.672

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=56)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value^b
Neutropenia	14/58 (24.1)	NE [NE; NE]	14/56 (25.0)	22.0 [7.36; NE]	0.65 [0.30; 1.40] 0.276
Thrombocytopenia	5/58 (8.6)	NE [NE; NE]	7/56 (12.5)	NE [NE; NE]	0.49 [0.15; 1.56] 0.219
Skin and subcutaneous tissue disorders	23/58 (39.7)	23.0 [7.00; NE]	15/56 (26.8)	NE [9.92; NE]	1.31 [0.68; 2.54] 0.420
Rash	7/58 (12.1)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	1.98 [0.51; 7.72] 0.315
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19/58 (32.8)	NE [9.56; NE]	12/56 (21.4)	NE [NE; NE]	1.19 [0.57; 2.47] 0.637
Back pain	7/58 (12.1)	NE [NE; NE]	2/56 (3.6)	NE [NE; NE]	2.13 [0.43; 10.55] 0.344
Nervous system disorders	18/58 (31.0)	NE [16.89; NE]	18/56 (32.1)	17.8 [7.85; NE]	0.76 [0.39; 1.47] 0.412
Headache	7/58 (12.1)	NE [NE; NE]	9/56 (16.1)	NE [NE; NE]	0.63 [0.23; 1.71] 0.364
Injury, poisoning and procedural complications	13/58 (22.4)	NE [19.55; NE]	13/56 (23.2)	NE [11.86; NE]	0.67 [0.29; 1.50] 0.358
Infusion related reaction	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	10/56 (17.9)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] <0.001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=56)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value^b
Metabolism and nutrition disorders	13/58 (22.4)	NE [NE; NE]	23/56 (41.1)	NE [2.33; NE]	0.31 [0.15; 0.64] <0.001
Decreased appetite	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	8/56 (14.3)	NE [NE; NE]	0.39 [0.12; 1.33] 0.120
Investigations	11/58 (19.0)	NE [NE; NE]	25/56 (44.6)	5.1 [3.25; NE]	0.22 [0.10; 0.47] <0.001
Neutrophil count decreased	2/58 (3.4)	NE [NE; NE]	9/56 (16.1)	NE [NE; NE]	0.19 [0.04; 0.87] 0.016
Weight decreased	2/58 (3.4)	NE [NE; NE]	10/56 (17.9)	22.0 [13.24; NE]	0.07 [0.01; 0.58] 0.001
Platelet count decreased	1/58 (1.7)	NE [NE; NE]	6/56 (10.7)	NE [NE; NE]	0.08 [0.01; 0.76] 0.009
Eye disorders	9/58 (15.5)	28.2 [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [11.37; NE]	1.68 [0.42; 6.74] 0.461
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6/58 (10.3)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	1.34 [0.33; 5.47] 0.682
Vascular disorders	6/58 (10.3)	NE [NE; NE]	8/56 (14.3)	NE [NE; NE]	0.52 [0.17; 1.60] 0.247
Cardiac disorders	5/58 (8.6)	NE [NE; NE]	8/56 (14.3)	24.5 [24.51; NE]	0.46 [0.15; 1.43] 0.172

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=56)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value ^b
Renal and urinary disorders	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	9/56 (16.1)	24.5 [24.51; NE]	0.30 [0.09; 0.98] 0.035
Psychiatric disorders	2/58 (3.4)	NE [NE; NE]	9/56 (16.1)	24.7 [24.74; NE]	0.21 [0.04; 0.95] 0.025
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespt_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:36

Table 9: Results for serious adverse events occurring in $\geq 5\%$ of patients in one treatment arm, and events occurring in ≥ 10 patients and $\geq 1\%$ of patients in one treatment arm - Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=56)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value^b
Infections and infestations	20/58 (34.5)	NE [15.15; NE]	12/56 (21.4)	24.5 [24.51; NE]	1.13 [0.54; 2.38] 0.739
Pneumonia	10/58 (17.2)	NE [NE; NE]	6/56 (10.7)	NE [NE; NE]	1.17 [0.41; 3.31] 0.771
COVID-19 pneumonia	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	1/56 (1.8)	NE [NE; NE]	2.18 [0.22; 21.63] 0.497
General disorders and administration site conditions	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	0.92 [0.20; 4.20] 0.917
Blood and lymphatic system disorders	2/58 (3.4)	NE [NE; NE]	6/56 (10.7)	NE [NE; NE]	0.24 [0.05; 1.23] 0.064
Febrile neutropenia	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.058
Gastrointestinal disorders	1/58 (1.7)	NE [NE; NE]	5/56 (8.9)	NE [NE; NE]	0.07 [0.01; 0.63] 0.003
Diarrhoea	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] <0.001
Injury, poisoning and procedural complications	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	5/56 (8.9)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.018

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=56)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value ^b
Infusion related reaction	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.073
Renal and urinary disorders	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [13.01; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.039
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_saespt_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:36

Table 10: Results for adverse events with CTCAE Grade ≥ 3 occurring in $\geq 5\%$ of patients in one treatment arm, and events occurring in ≥ 10 patients and $\geq 1\%$ of patients in one treatment arm - Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=56)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value^b
Infections and infestations	20/58 (34.5)	NE [15.15; NE]	12/56 (21.4)	24.5 [NE; NE]	1.17 [0.56; 2.43] 0.683
Pneumonia	11/58 (19.0)	NE [NE; NE]	6/56 (10.7)	NE [NE; NE]	1.29 [0.46; 3.56] 0.629
COVID-19 pneumonia	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	1/56 (1.8)	NE [NE; NE]	2.18 [0.22; 21.63] 0.497
Blood and lymphatic system disorders	16/58 (27.6)	NE [NE; NE]	20/56 (35.7)	22.0 [3.35; NE]	0.54 [0.28; 1.07] 0.075
Neutropenia	12/58 (20.7)	NE [NE; NE]	12/56 (21.4)	22.0 [22.01; NE]	0.58 [0.25; 1.32] 0.191
Anaemia	9/58 (15.5)	NE [NE; NE]	5/56 (8.9)	27.0 [NE; NE]	1.83 [0.55; 6.06] 0.315
Thrombocytopenia	5/58 (8.6)	NE [NE; NE]	5/56 (8.9)	NE [NE; NE]	0.69 [0.20; 2.43] 0.563
Febrile neutropenia	1/58 (1.7)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	0.28 [0.03; 2.70] 0.238
Investigations	5/58 (8.6)	NE [NE; NE]	9/56 (16.1)	NE [NE; NE]	0.32 [0.10; 1.00] 0.040

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=56)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value^b
Neutrophil count decreased	2/58 (3.4)	NE [NE; NE]	6/56 (10.7)	NE [NE; NE]	0.28 [0.06; 1.39] 0.096
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	2/56 (3.6)	NE [NE; NE]	1.19 [0.19; 7.57] 0.855
Cardiac disorders	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	1/56 (1.8)	NE [NE; NE]	2.04 [0.21; 19.89] 0.532
General disorders and administration site conditions	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	0.67 [0.13; 3.53] 0.632
Nervous system disorders	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	1/56 (1.8)	NE [NE; NE]	2.23 [0.22; 22.05] 0.483
Injury, poisoning and procedural complications	2/58 (3.4)	NE [NE; NE]	5/56 (8.9)	NE [NE; NE]	0.22 [0.03; 1.43] 0.090
Infusion related reaction	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.073
Skin and subcutaneous tissue disorders	2/58 (3.4)	NE [NE; NE]	7/56 (12.5)	NE [NE; NE]	0.19 [0.04; 0.96] 0.027
Gastrointestinal disorders	1/58 (1.7)	NE [NE; NE]	5/56 (8.9)	NE [NE; NE]	0.08 [0.01; 0.68] 0.004
Diarrhoea	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.002

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=56)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value^b
Metabolism and nutrition disorders	1/58 (1.7)	NE [NE; NE]	4/56 (7.1)	NE [NE; NE]	0.09 [0.01; 1.12] 0.035
Hepatobiliary disorders	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/56 (5.4)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.031
Renal and urinary disorders	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	4/56 (7.1)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.031
Vascular disorders	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	4/56 (7.1)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.043
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: CI: confidence interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aegr3spt_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

14NOV2024 / 08:36

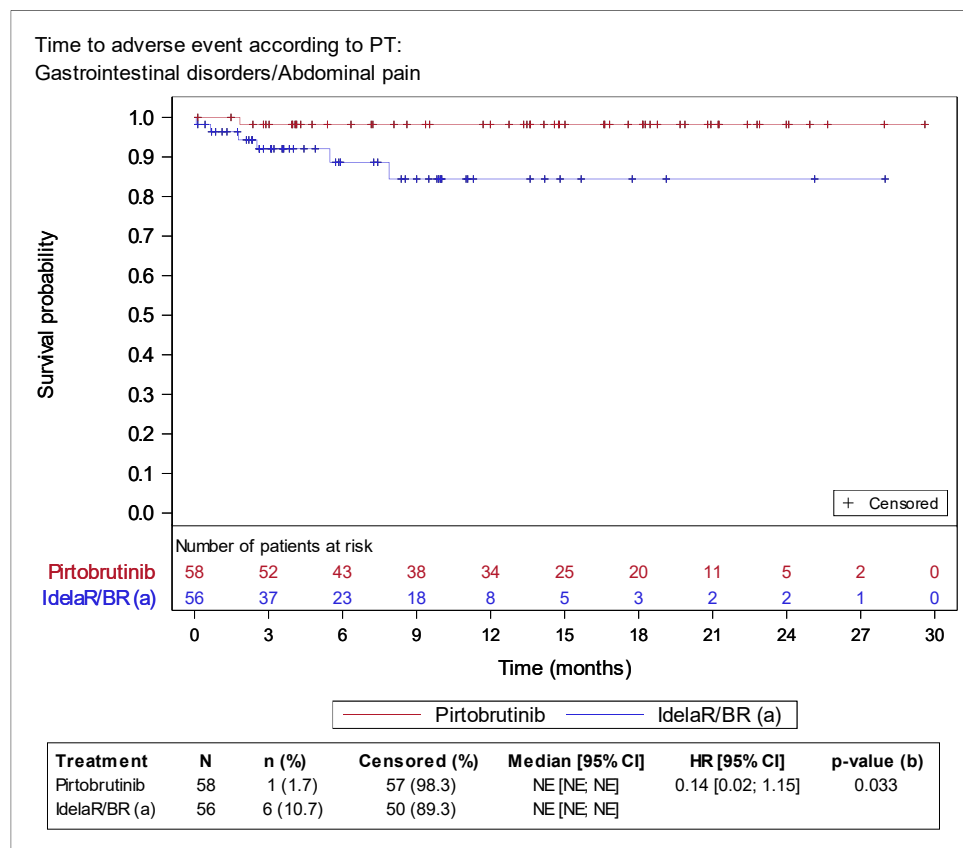
Table 11: Treatment emergent adverse events leading to discontinuation of study drug - Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

SOC Preferred term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)
Treatment emergent adverse events leading to discontinuation of any (1 or both component of the combination) study treatment	10 (17.2)	18 (32.1)
Infections and infestations	6 (10.3)	4 (7.1)
COVID-19	2 (3.4)	2 (3.6)
COVID-19 pneumonia	2 (3.4)	0 (0.0)
Pneumonia viral	1 (1.7)	0 (0.0)
Pulmonary sepsis	1 (1.7)	0 (0.0)
Pneumonia	0 (0.0)	1 (1.8)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	1 (1.8)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)
Anaemia	1 (1.7)	0 (0.0)
Neutropenia	1 (1.7)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	1 (1.7)	0 (0.0)
Cardiac disorders	1 (1.7)	1 (1.8)
Atrial fibrillation	1 (1.7)	0 (0.0)
Cardiac failure	1 (1.7)	0 (0.0)
Cardiac arrest	0 (0.0)	1 (1.8)
General disorders and administration site conditions	1 (1.7)	1 (1.8)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (1.7)	0 (0.0)
Mucosal necrosis	0 (0.0)	1 (1.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.7)	0 (0.0)
Squamous cell carcinoma	1 (1.7)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	5 (8.9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC Preferred term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)
Diarrhoea	0 (0.0)	4 (7.1)
Stomatitis	0 (0.0)	1 (1.8)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	1 (1.8)
Pneumothorax traumatic	0 (0.0)	1 (1.8)
Investigations	0 (0.0)	1 (1.8)
Platelet count decreased	0 (0.0)	1 (1.8)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	1 (1.8)
Hypercalcaemia	0 (0.0)	1 (1.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	1 (1.8)
Arthritis	0 (0.0)	1 (1.8)
Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (1.8)
Lethargy	0 (0.0)	1 (1.8)
Renal and urinary disorders	0 (0.0)	1 (1.8)
Acute kidney injury	0 (0.0)	1 (1.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	5 (8.9)
Dermatitis bullous	0 (0.0)	1 (1.8)
Rash	0 (0.0)	2 (3.6)
Rash erythematous	0 (0.0)	1 (1.8)
Rash maculo-papular	0 (0.0)	1 (1.8)
Skin necrosis	0 (0.0)	1 (1.8)
Vascular disorders	0 (0.0)	1 (1.8)
Haematoma	0 (0.0)	1 (1.8)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; SOC: system organ class.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aeldstsm_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeldstany_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adae
14NOV2024 / 08:42

Figure 200: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Abdominal pain - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

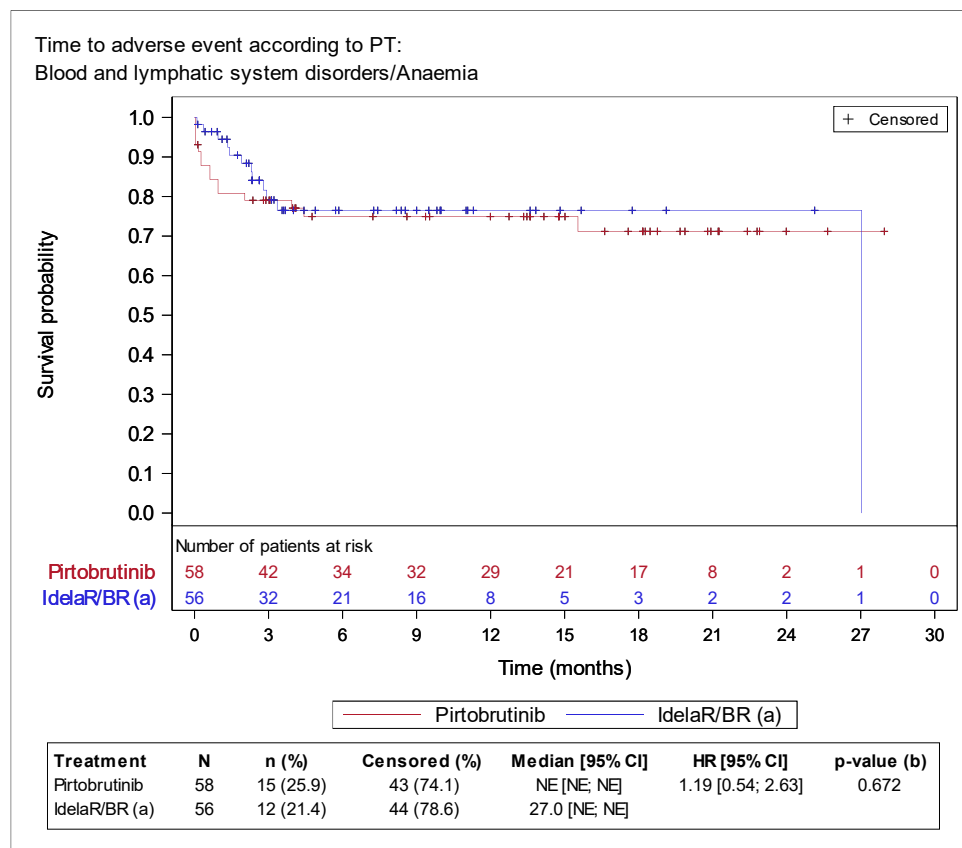
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb001_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 201: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Anaemia - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

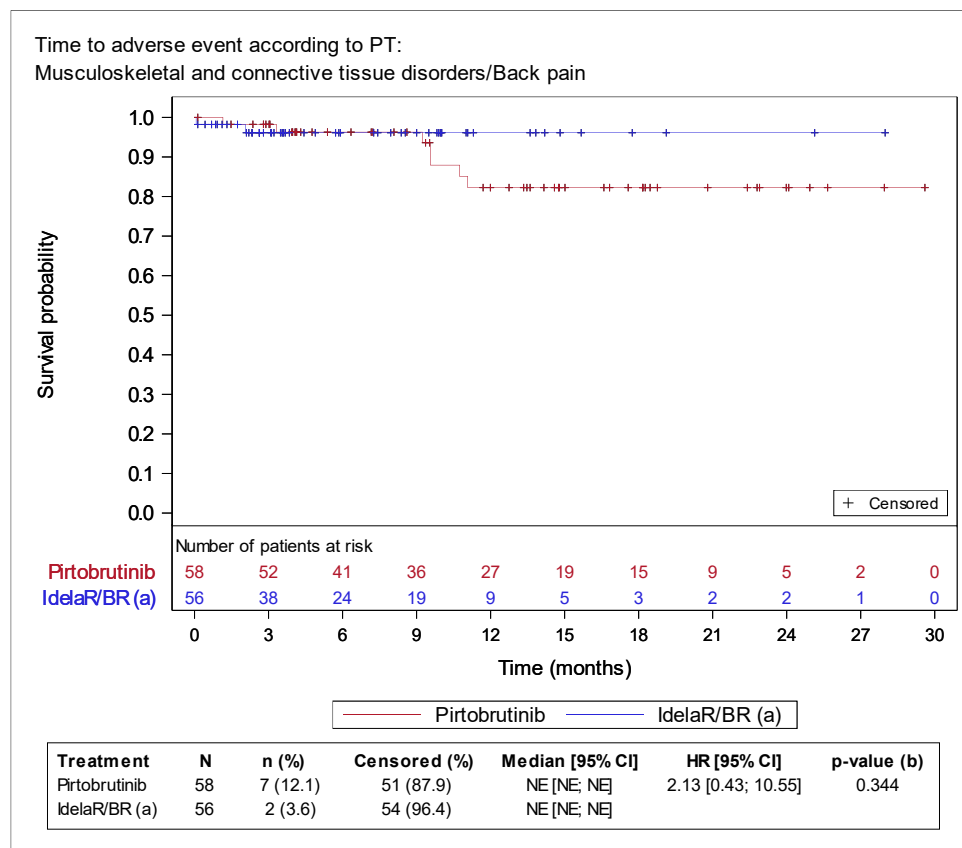
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb002_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 202: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Musculoskeletal and connective tissue disorders/Back pain - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

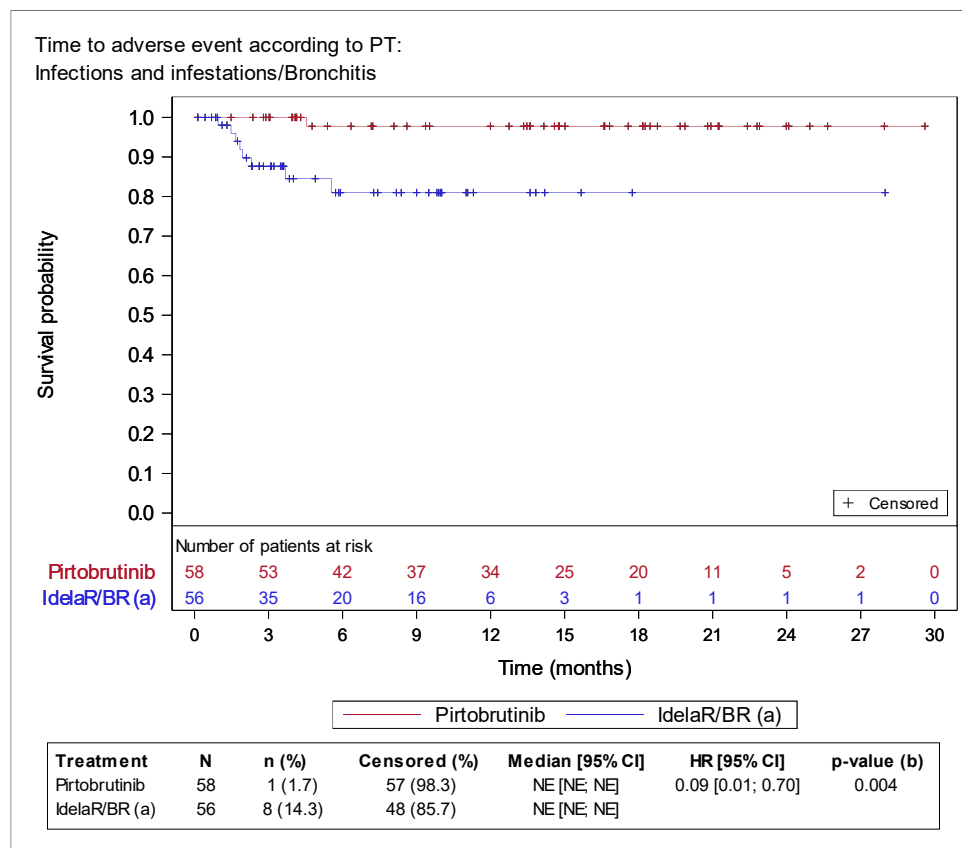
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb003_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 203: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Infections and infestations/Bronchitis - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

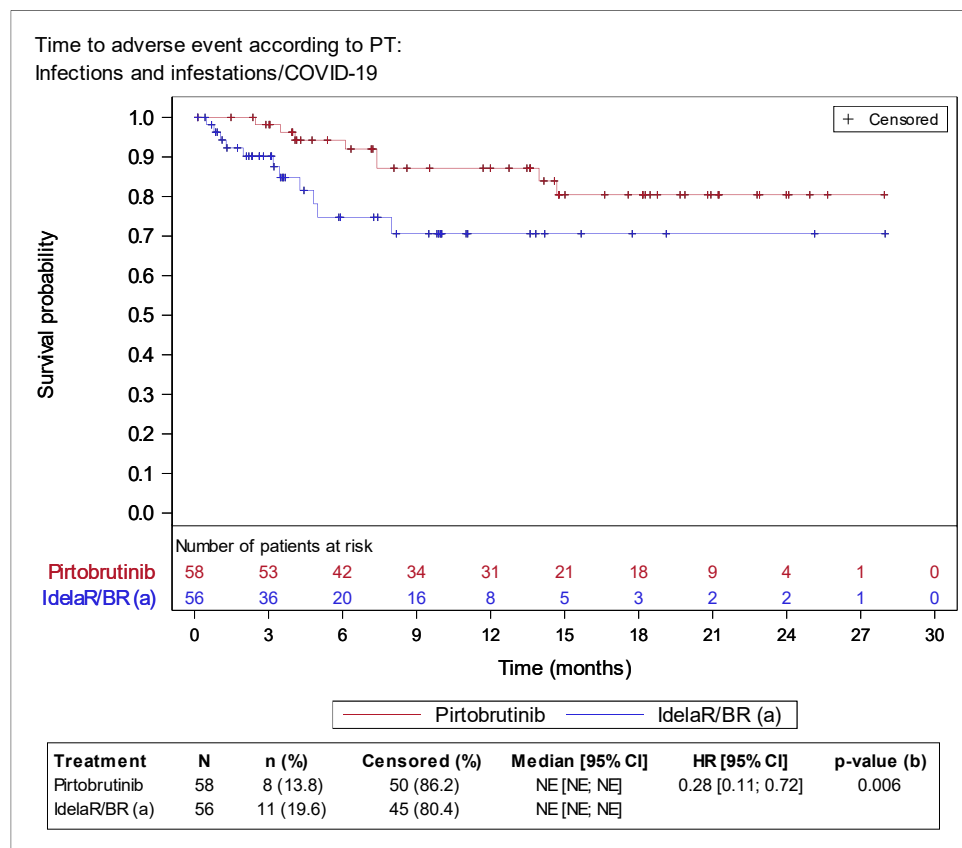
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb004_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 204: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Infections and infestations/COVID-19 - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

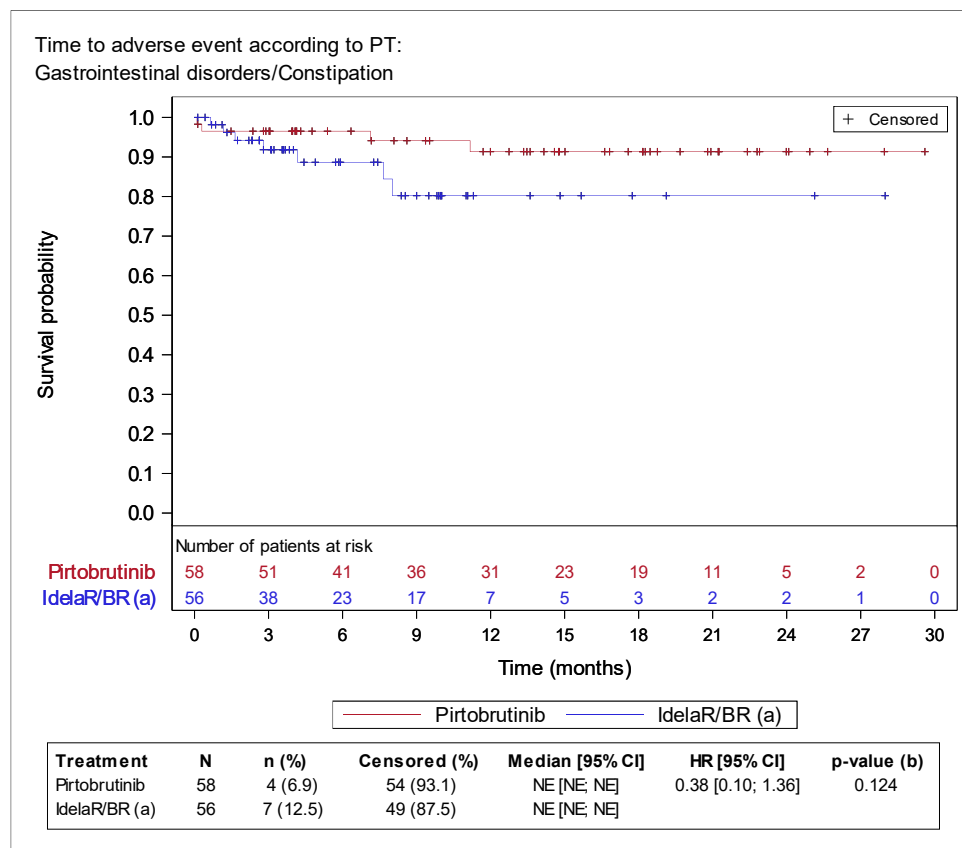
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb005_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 205: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Constipation - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

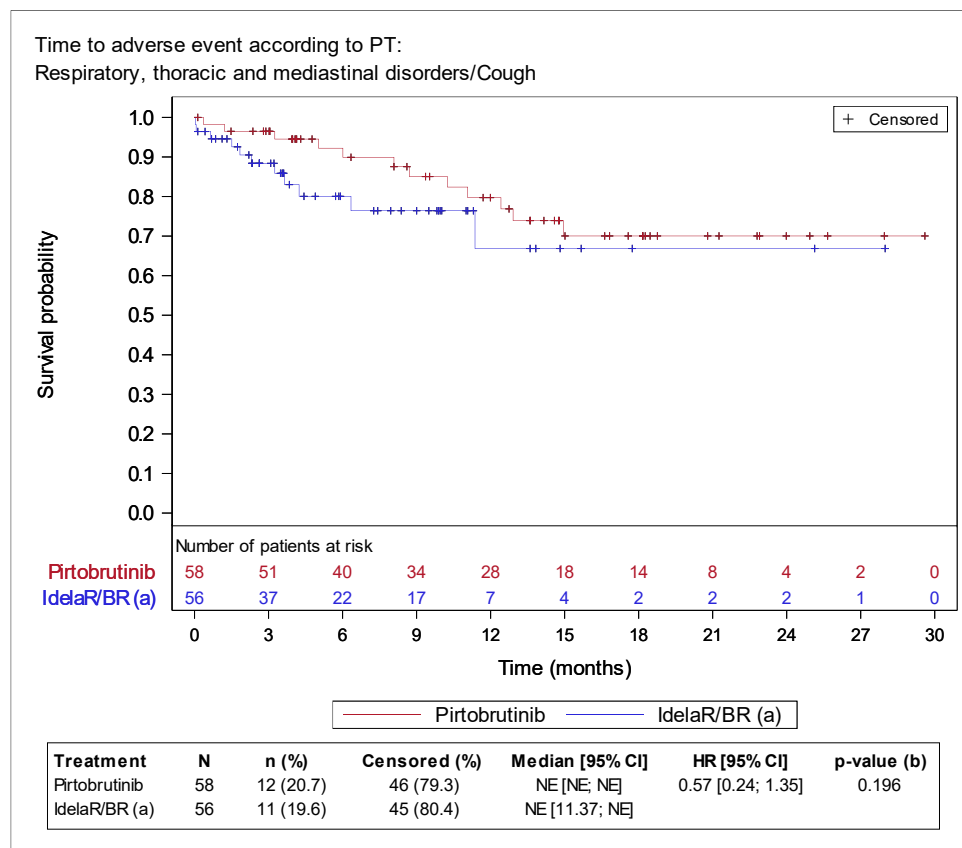
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb006_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 206: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Cough - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

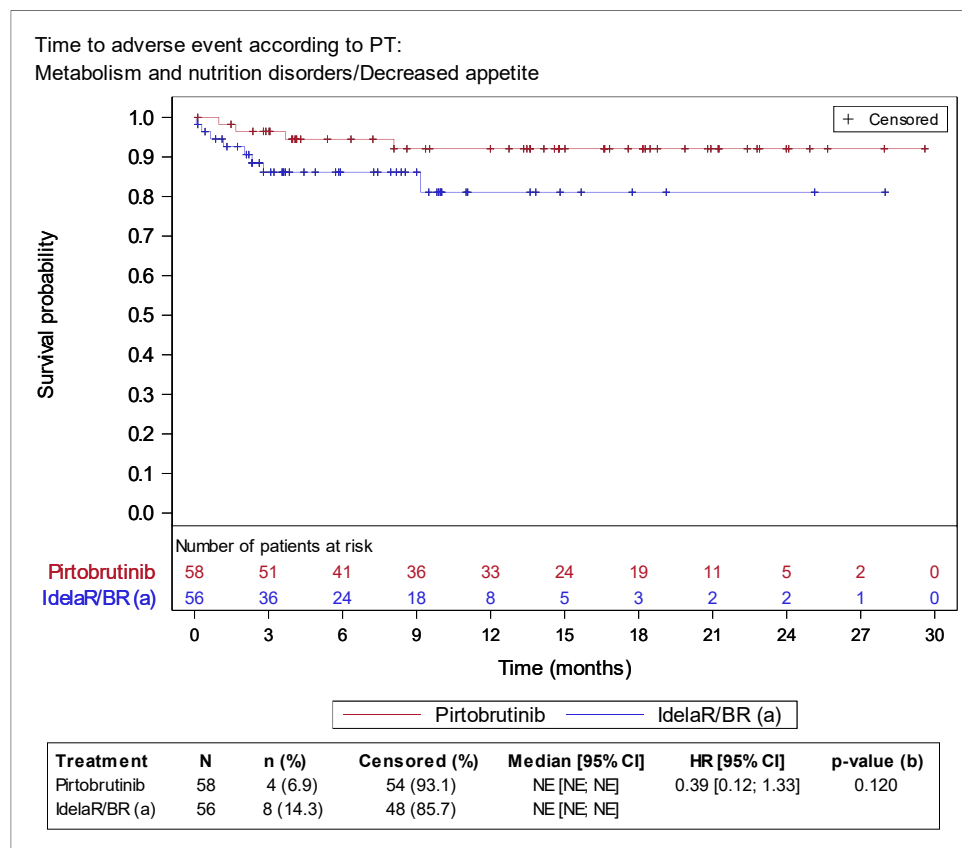
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb007_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 207: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Metabolism and nutrition disorders/Decreased appetite - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

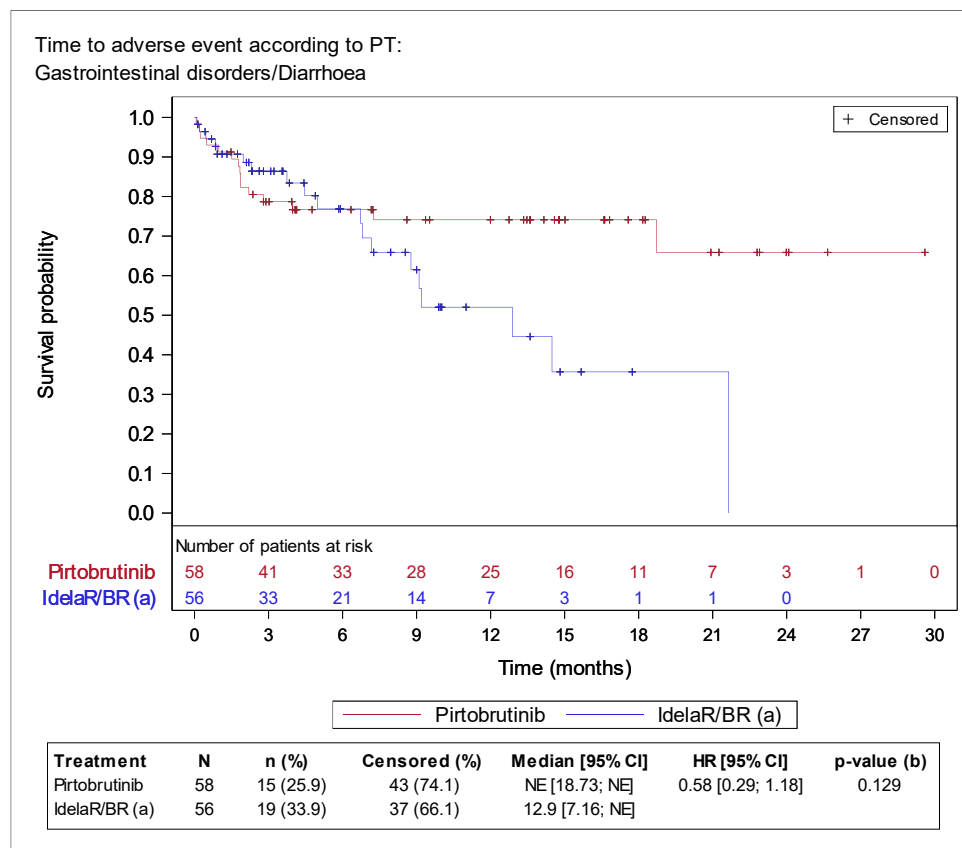
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb008_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 208: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Diarrhoea - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

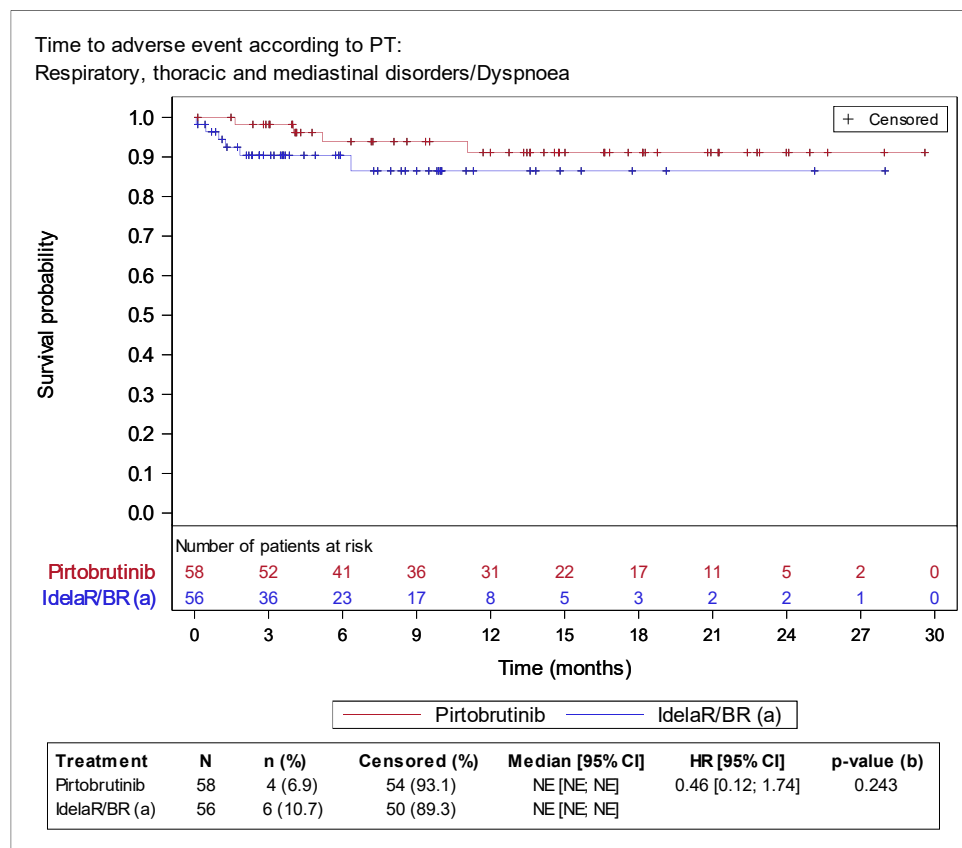
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb009_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 209: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Dyspnoea - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

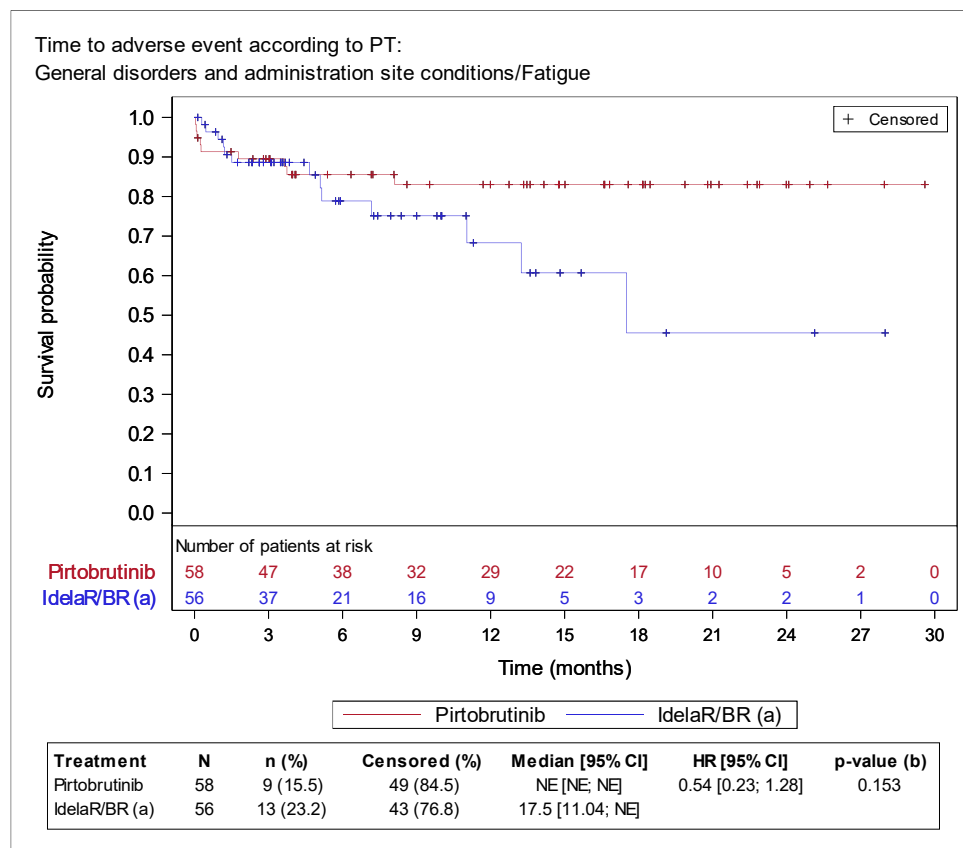
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb010_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 210: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Fatigue - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

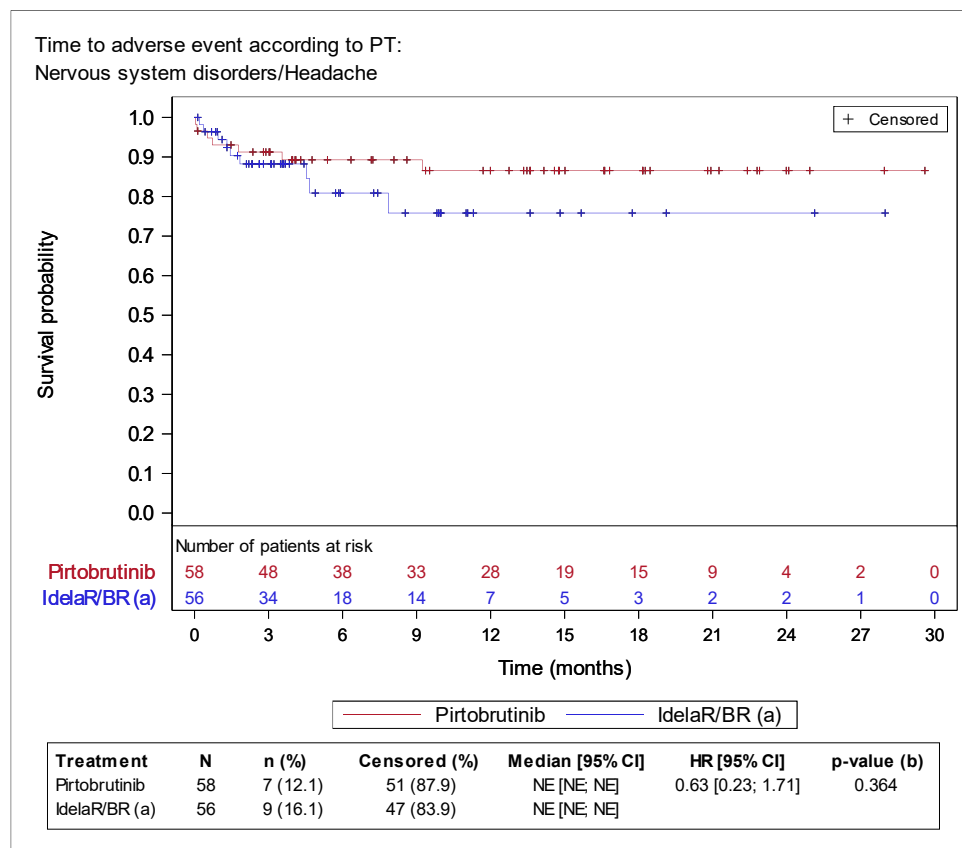
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb011_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 211: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Nervous system disorders/Headache - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

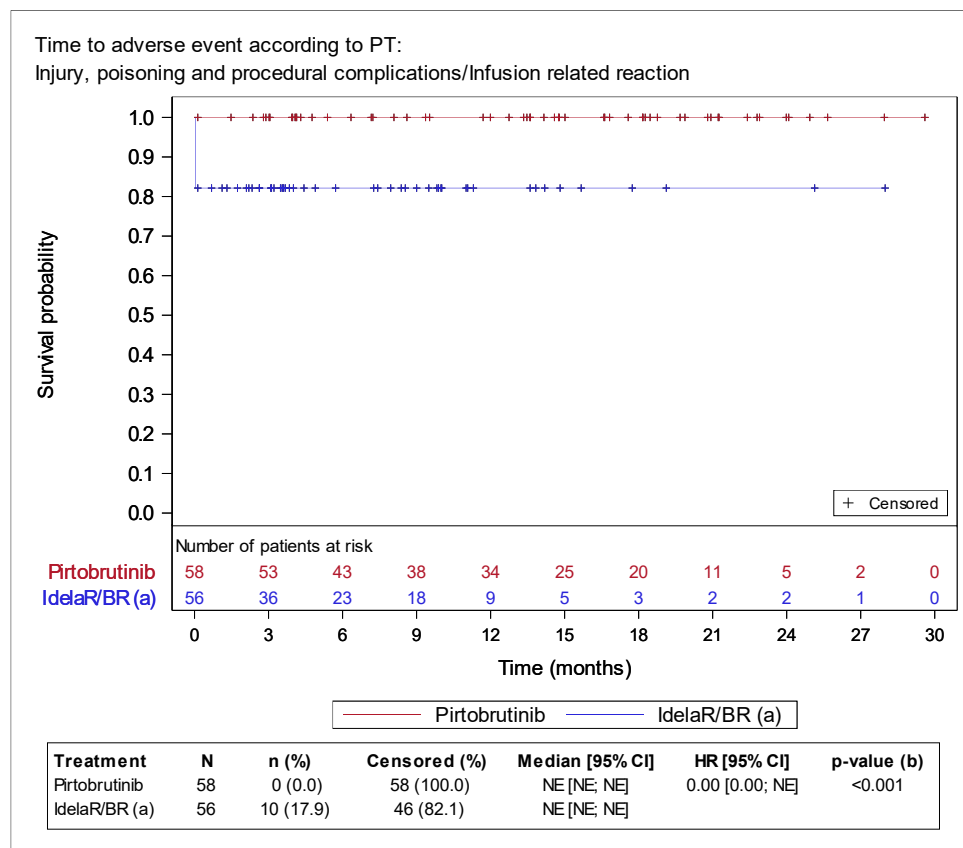
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb012_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 212: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Injury, poisoning and procedural complications/Infusion related reaction - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

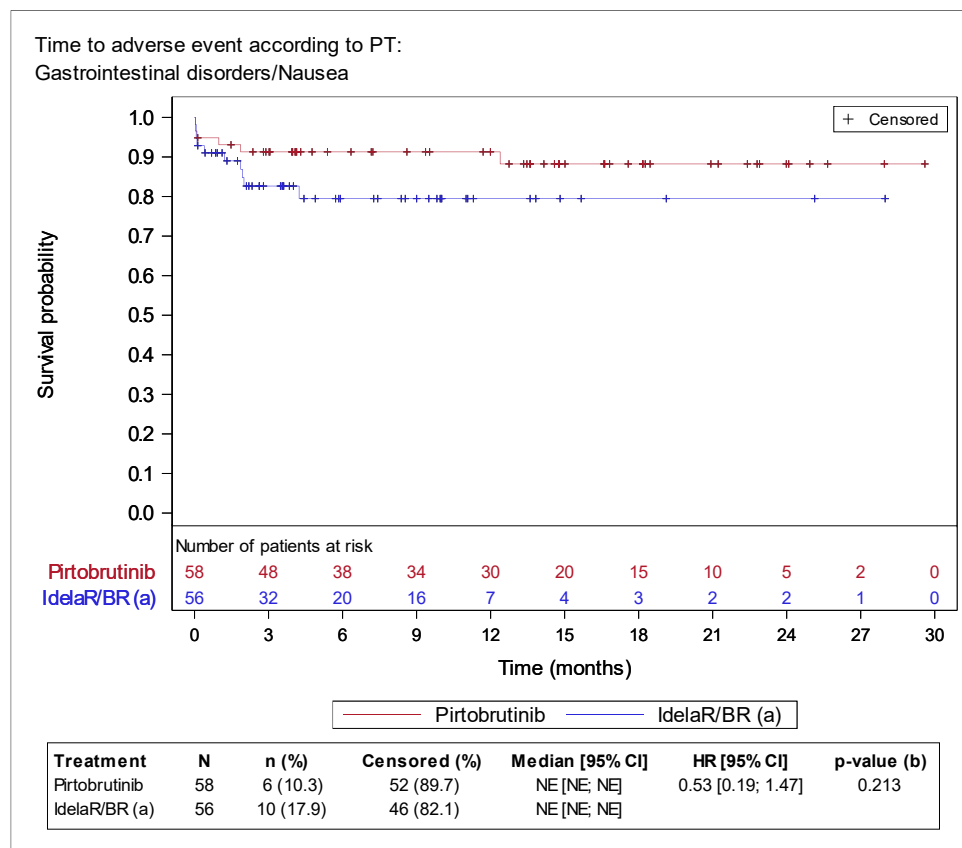
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aepb013_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 213: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Nausea - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

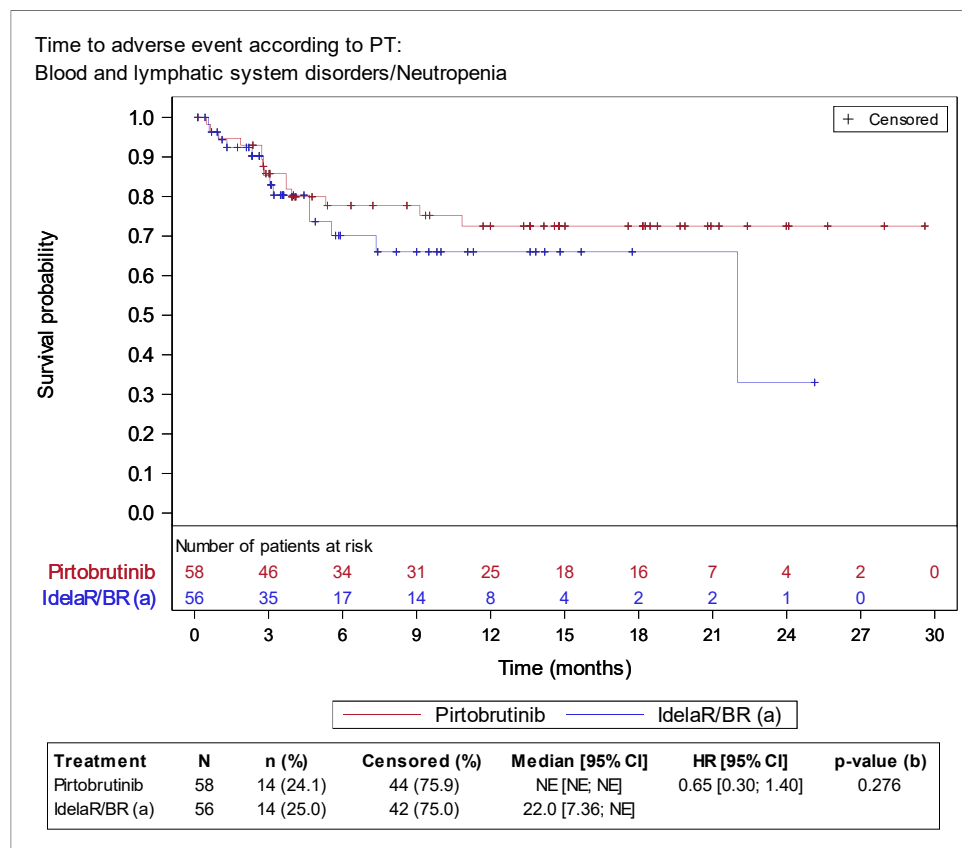
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb014_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 214: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Neutropenia - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

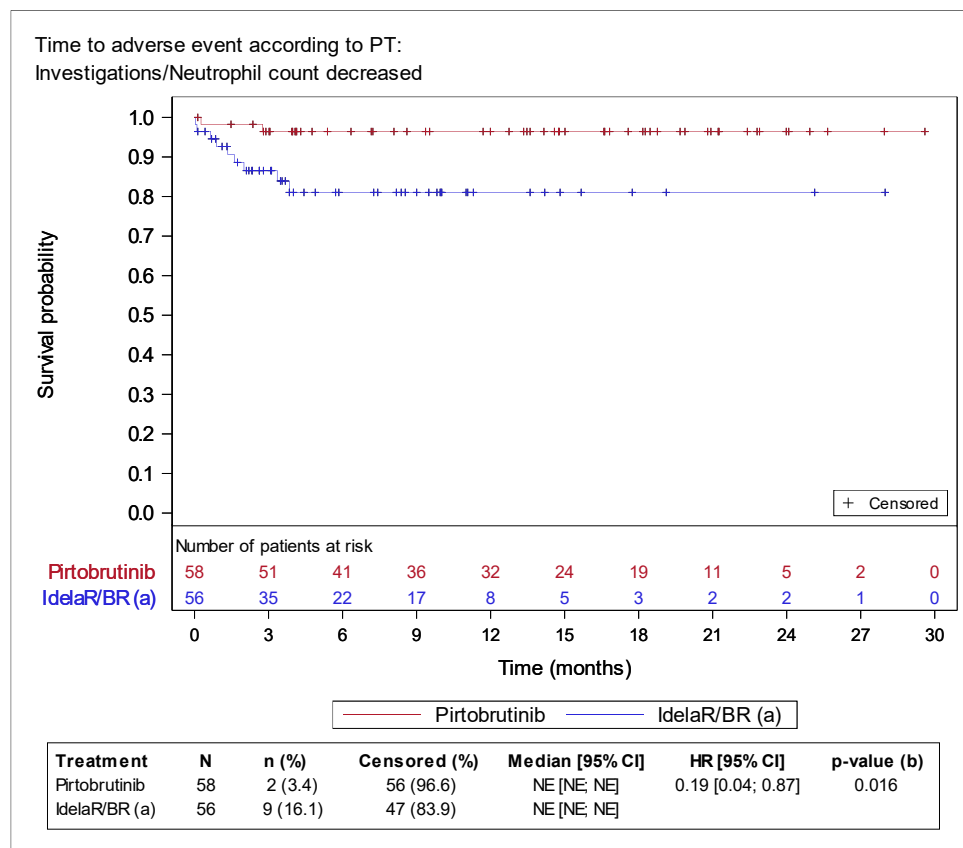
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb015_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

**Figure 215: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT:
Investigations/Neutrophil count decreased - study CLL-321, Safety subpopulation B**



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

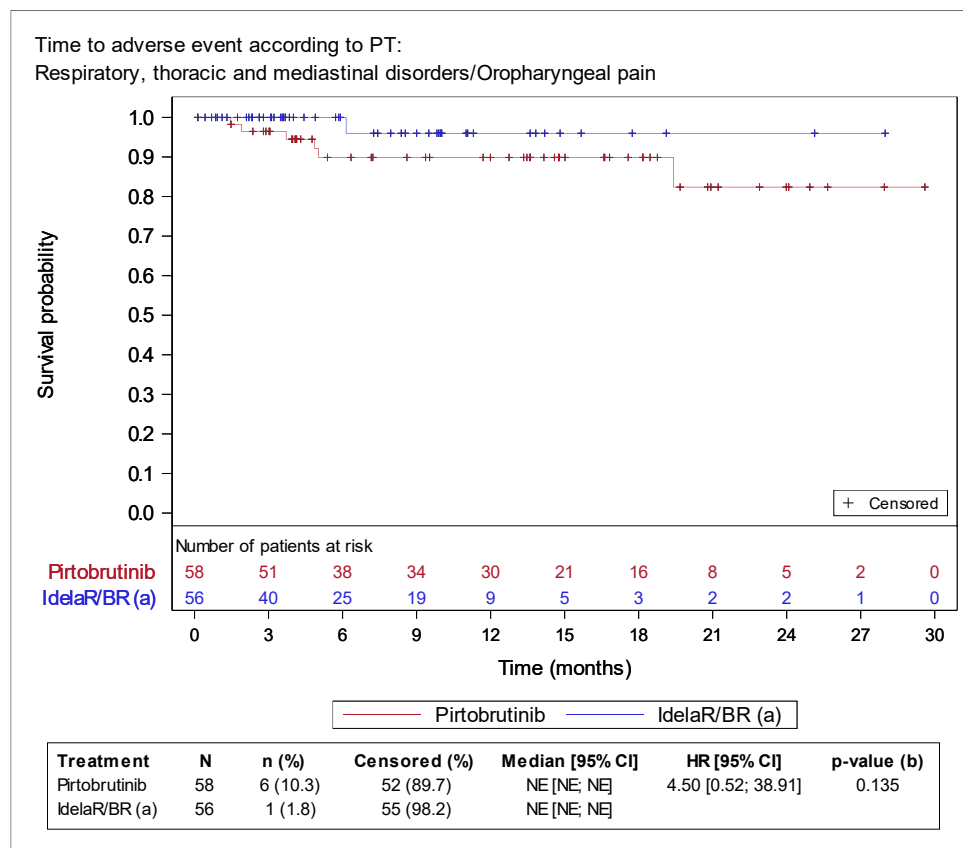
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb016_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 216: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Oropharyngeal pain - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

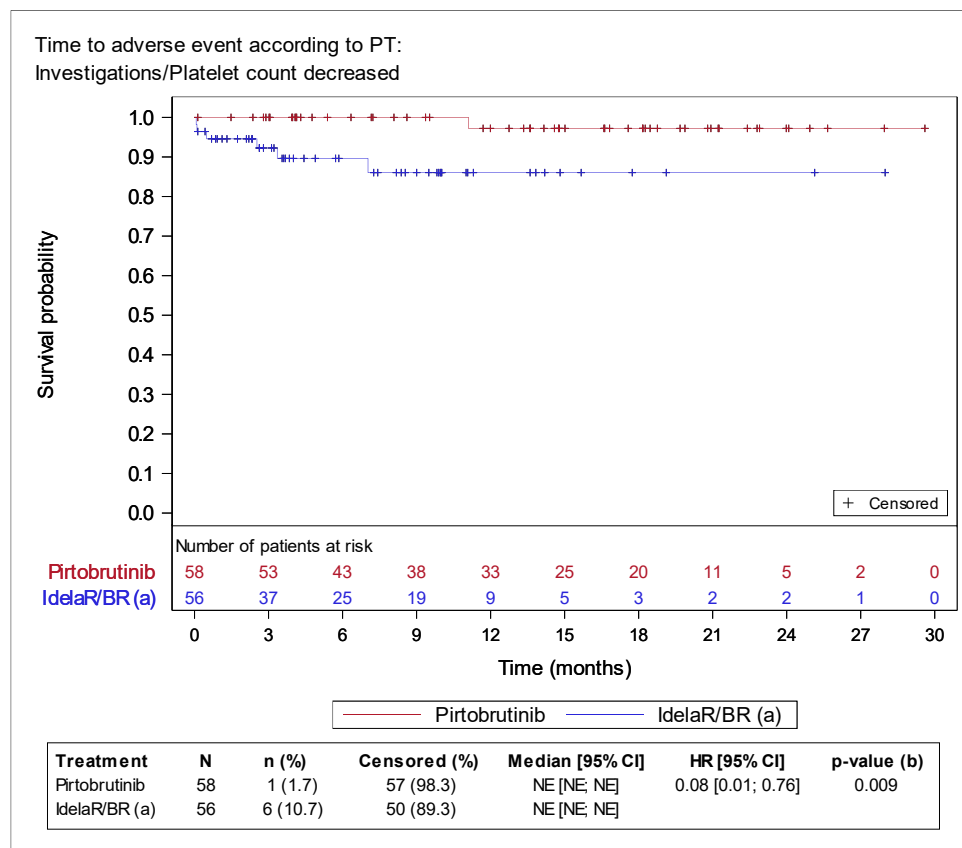
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb017_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 217: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Investigations/Platelet count decreased - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

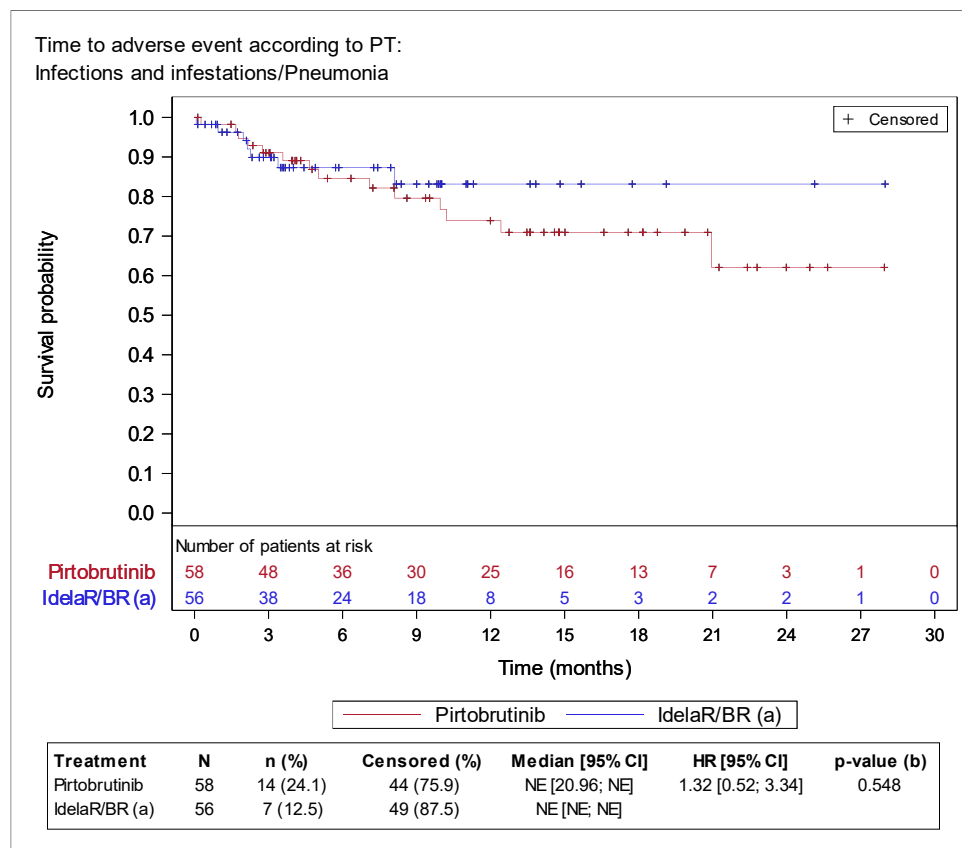
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb018_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 218: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Infections and infestations/Pneumonia - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

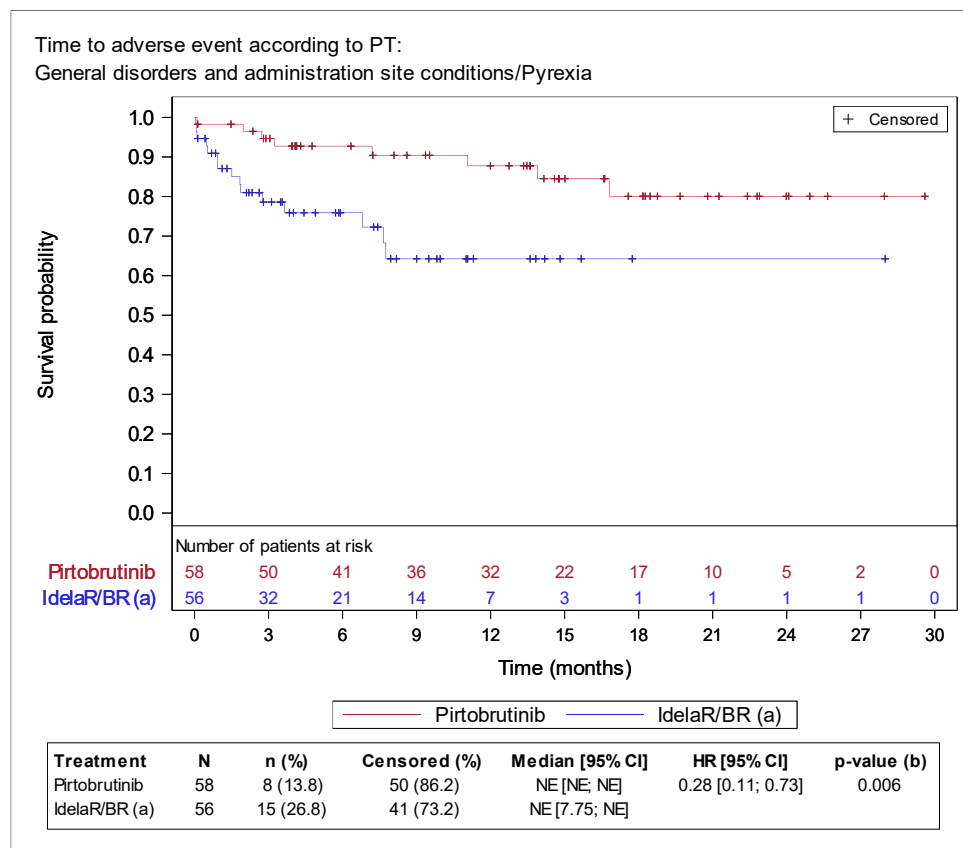
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb019_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 219: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Pyrexia - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

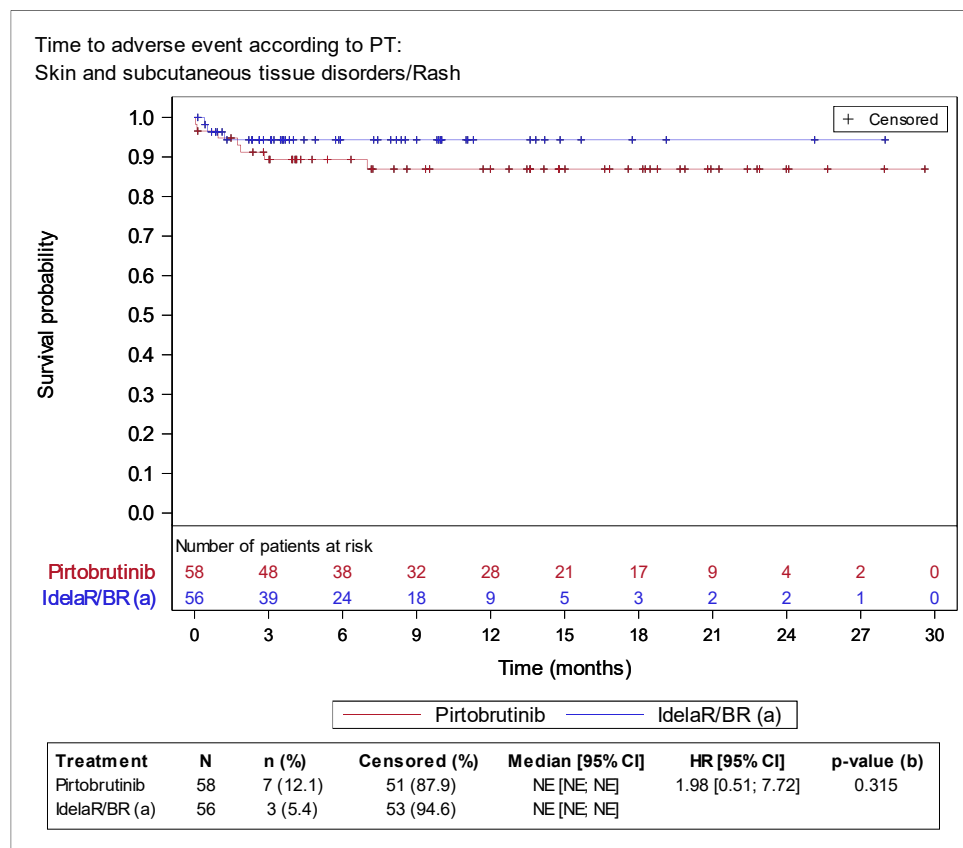
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb020_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 220: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Skin and subcutaneous tissue disorders/Rash - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

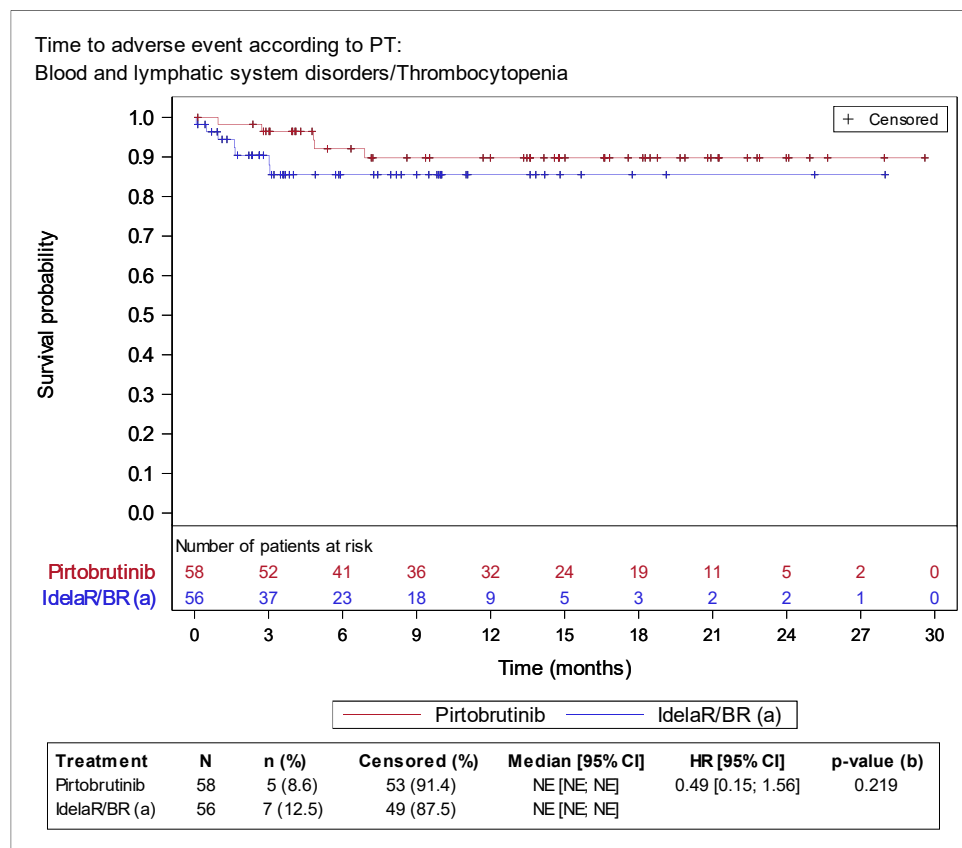
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb021_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 221: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Thrombocytopenia - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

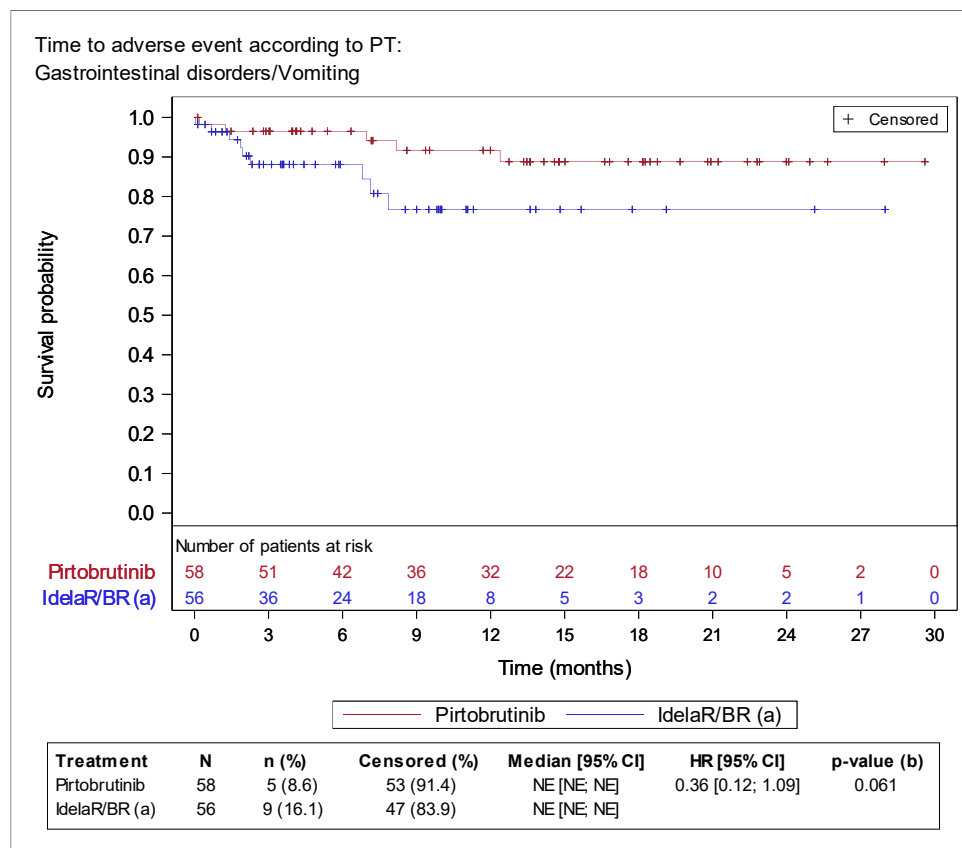
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb022_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 222: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Vomiting - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

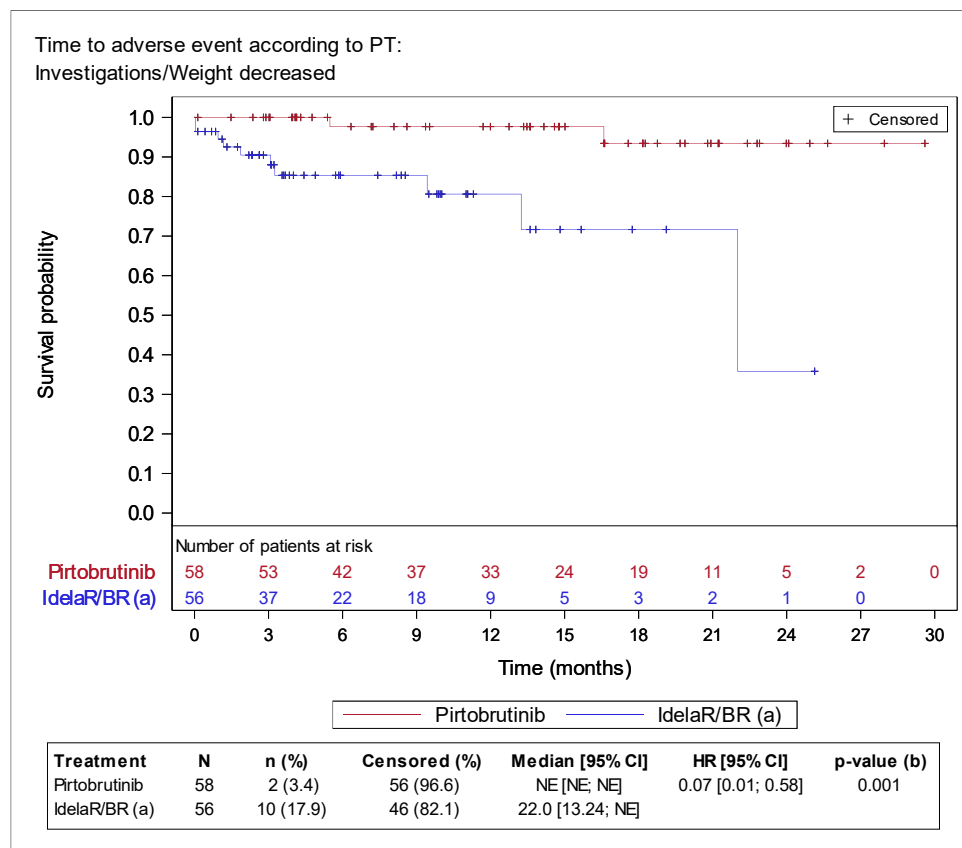
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb023_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 223: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Investigations/Weight decreased - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

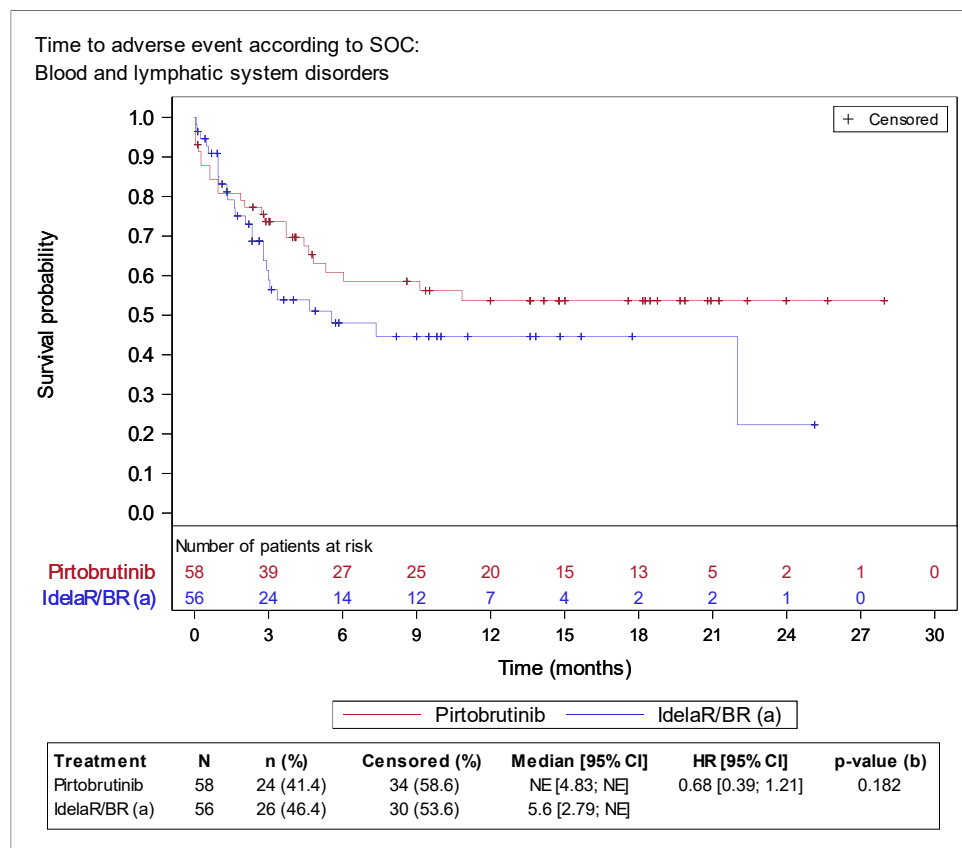
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb024_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 224: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Blood and lymphatic system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

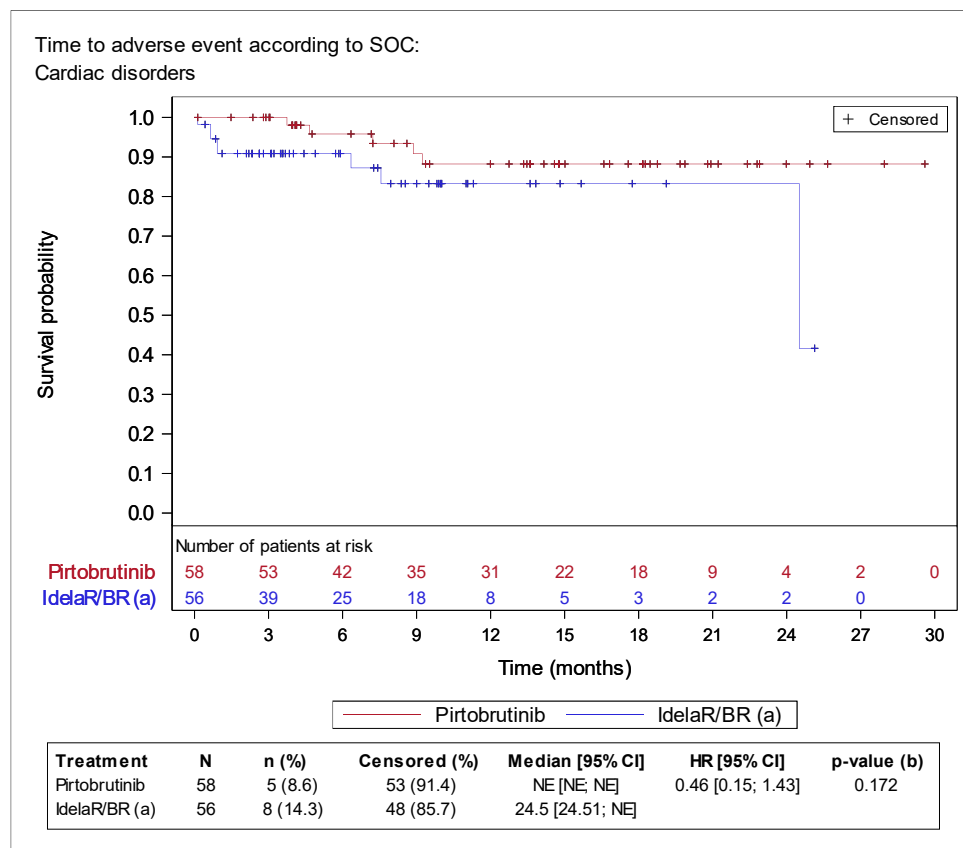
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb001_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 225: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Cardiac disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

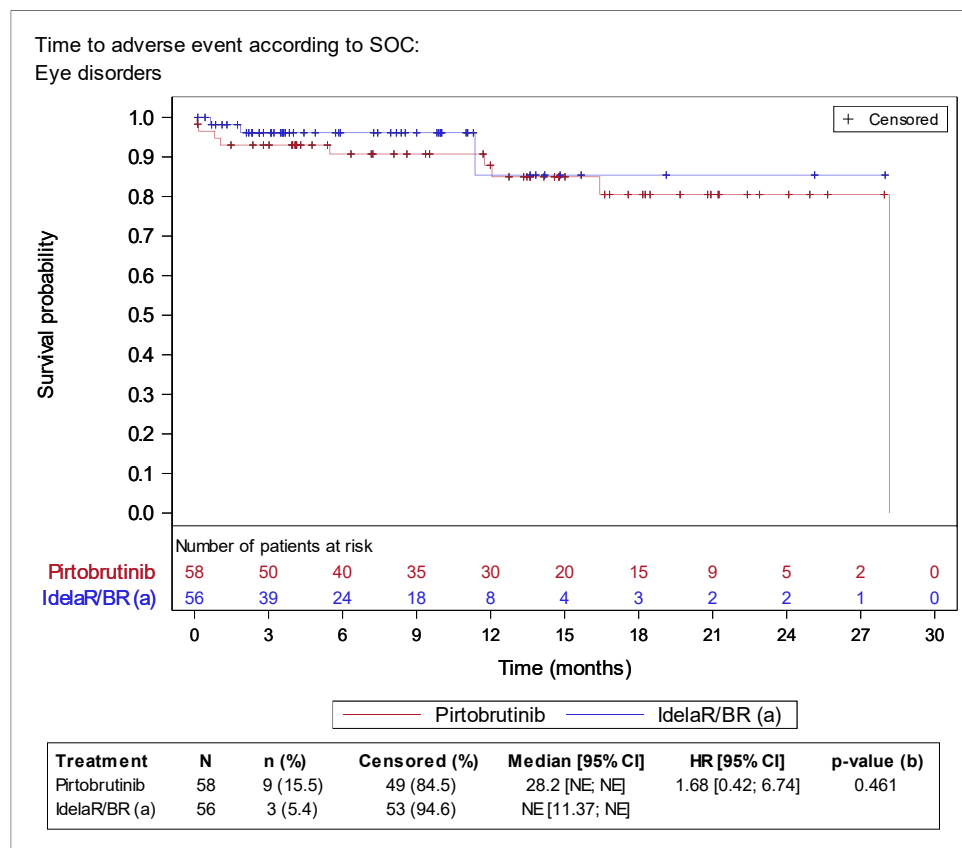
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb002_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 226: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Eye disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

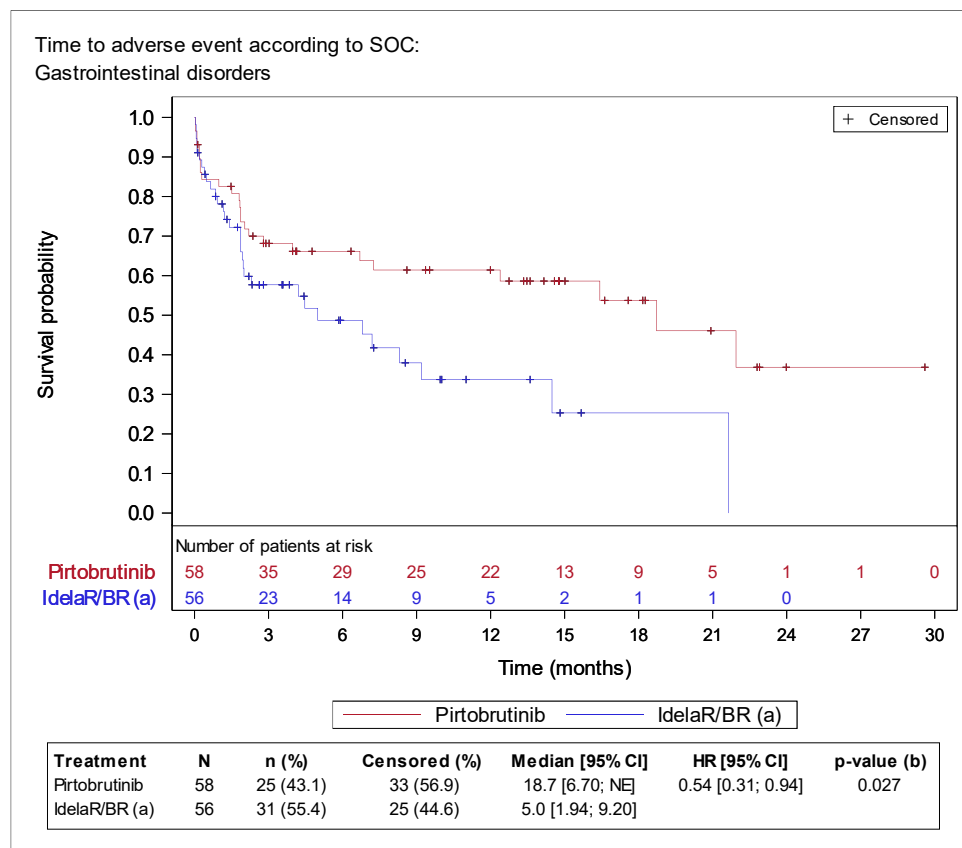
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb003_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 227: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

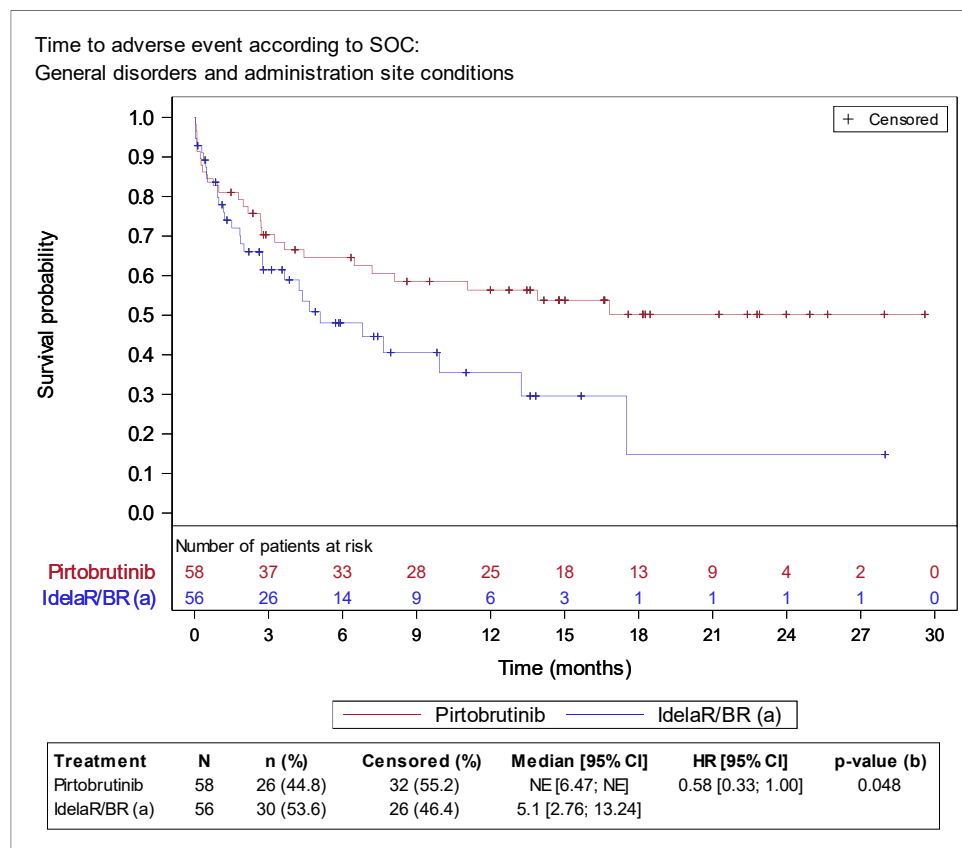
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb004_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

20NOV2024 / 10:08

Figure 228: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

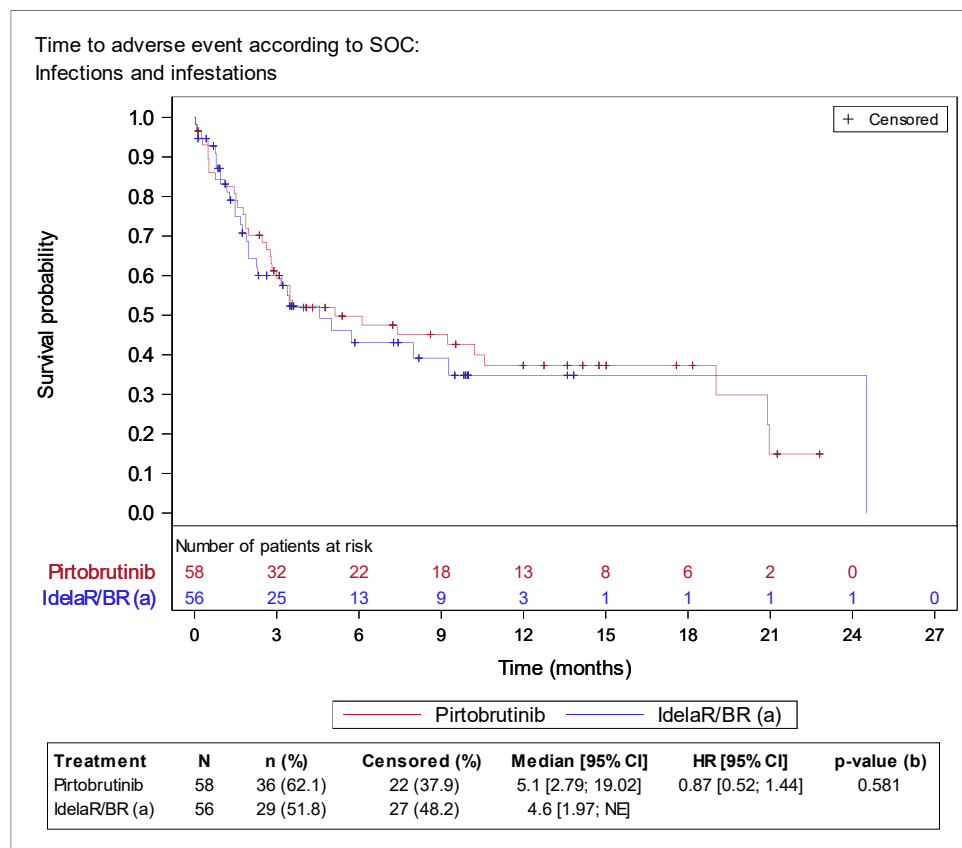
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb005_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 229: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Infections and infestations - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

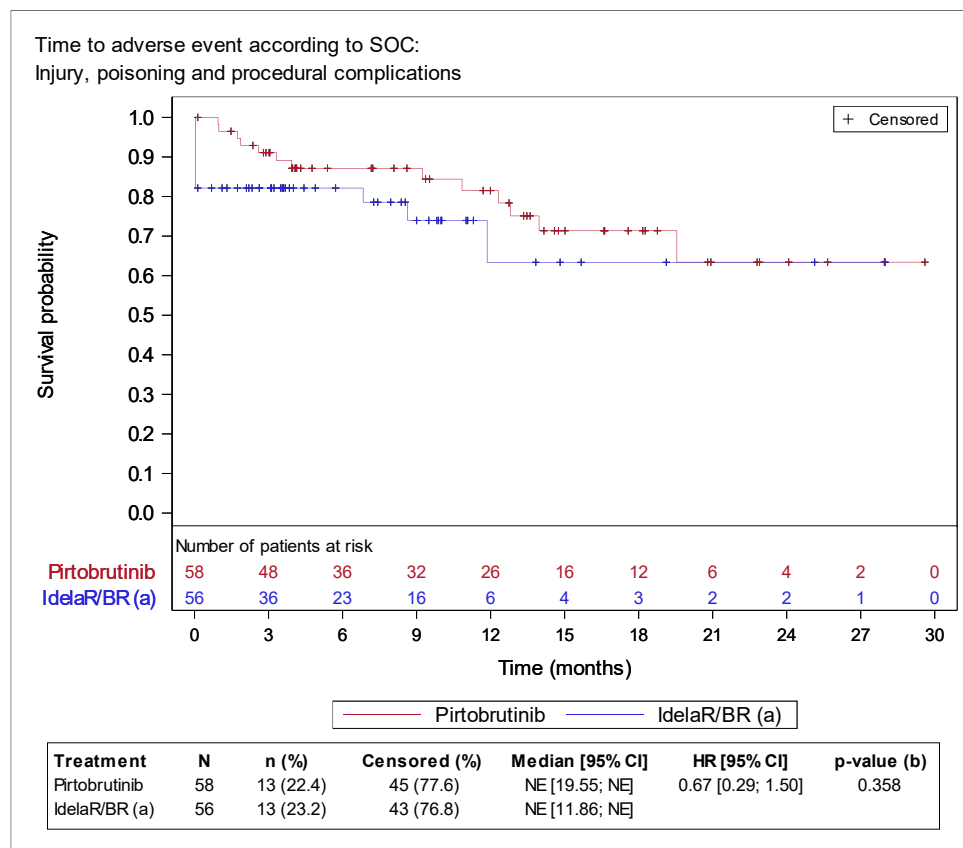
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb006_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 230: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Injury, poisoning and procedural complications - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

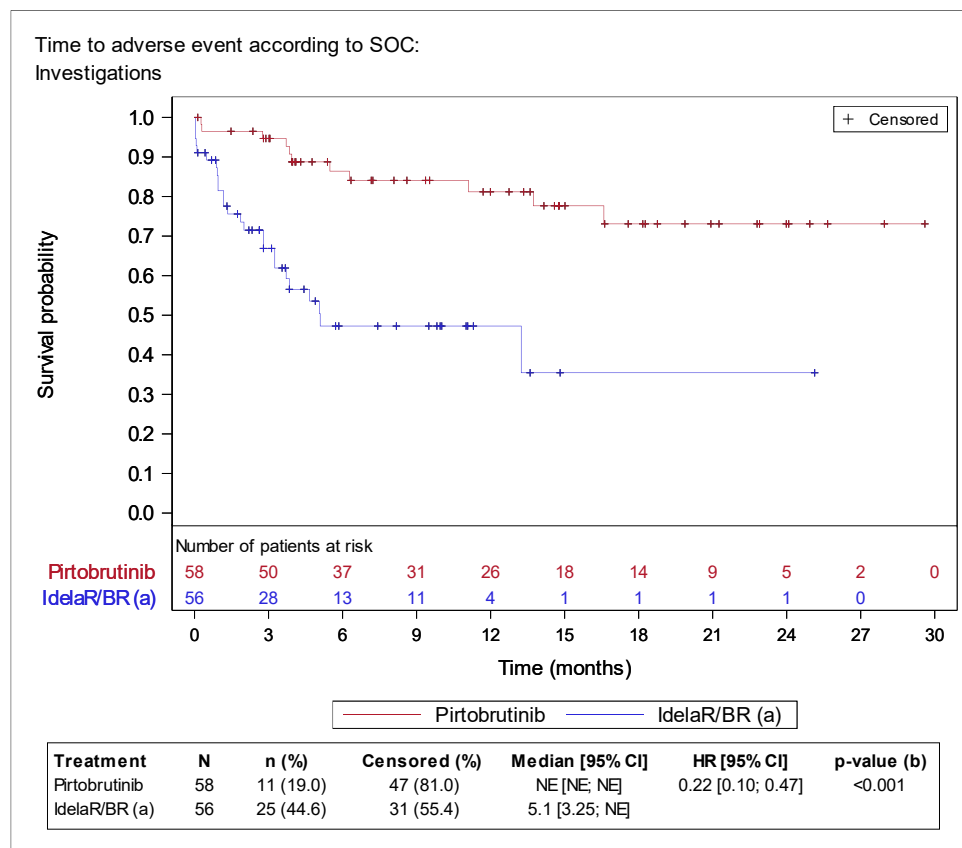
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb007_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 231: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Investigations - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

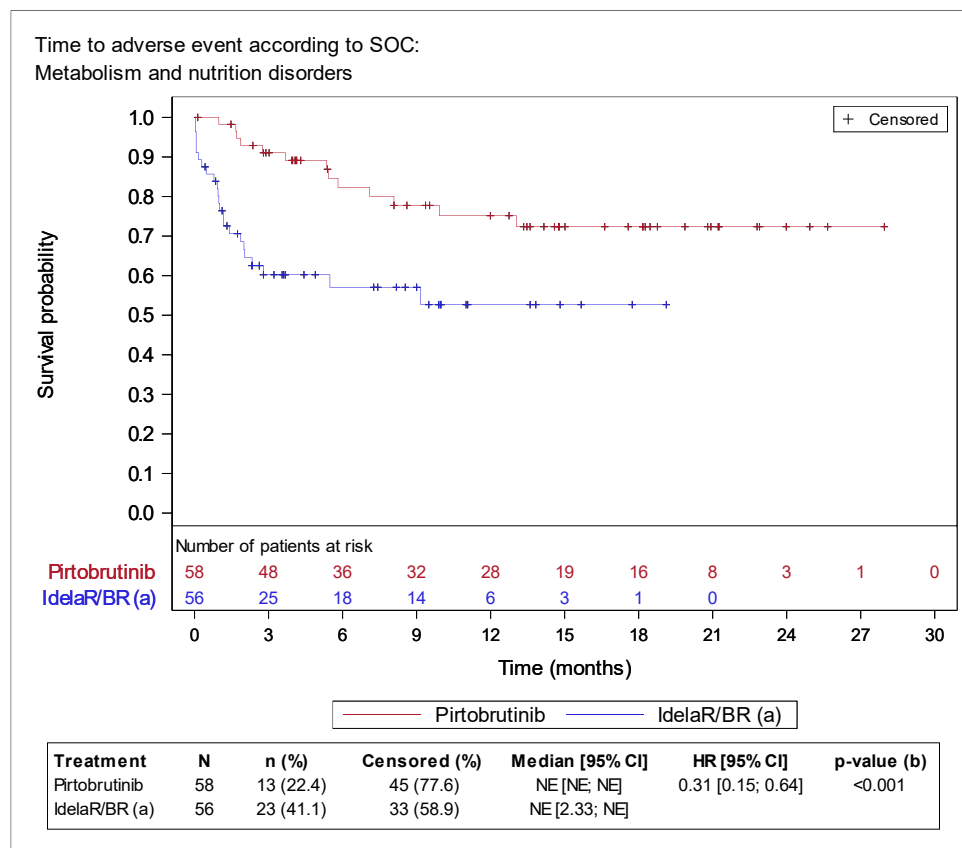
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb008_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 232: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Metabolism and nutrition disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

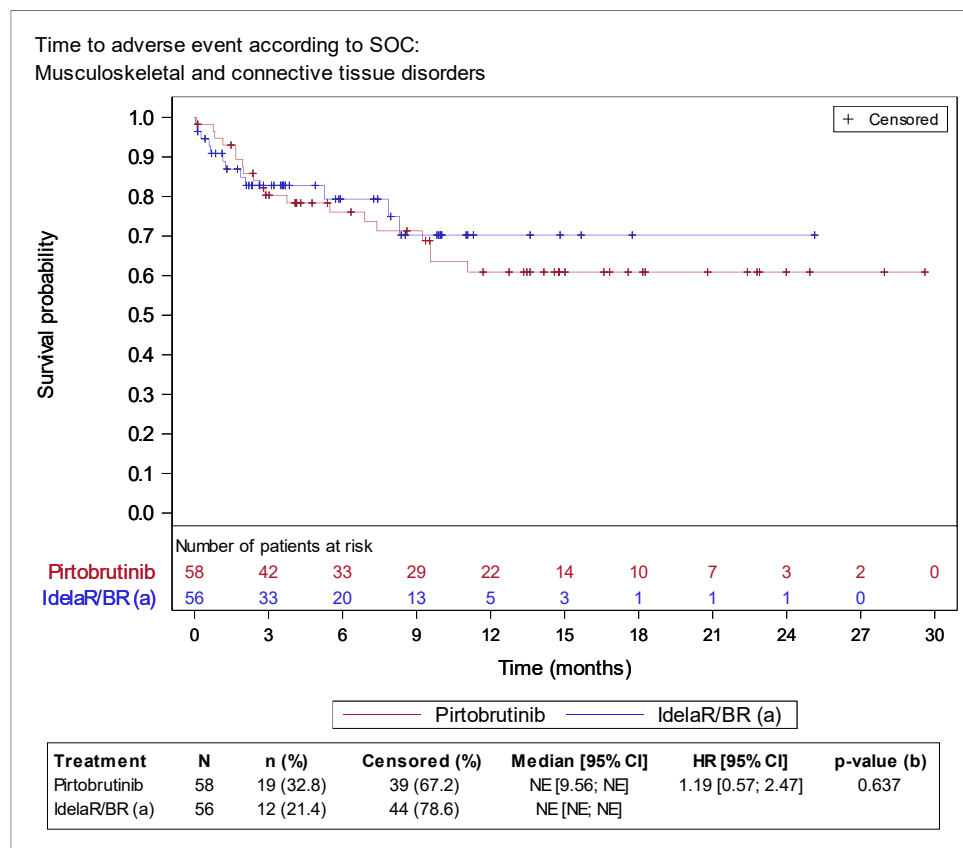
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb009_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 233: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

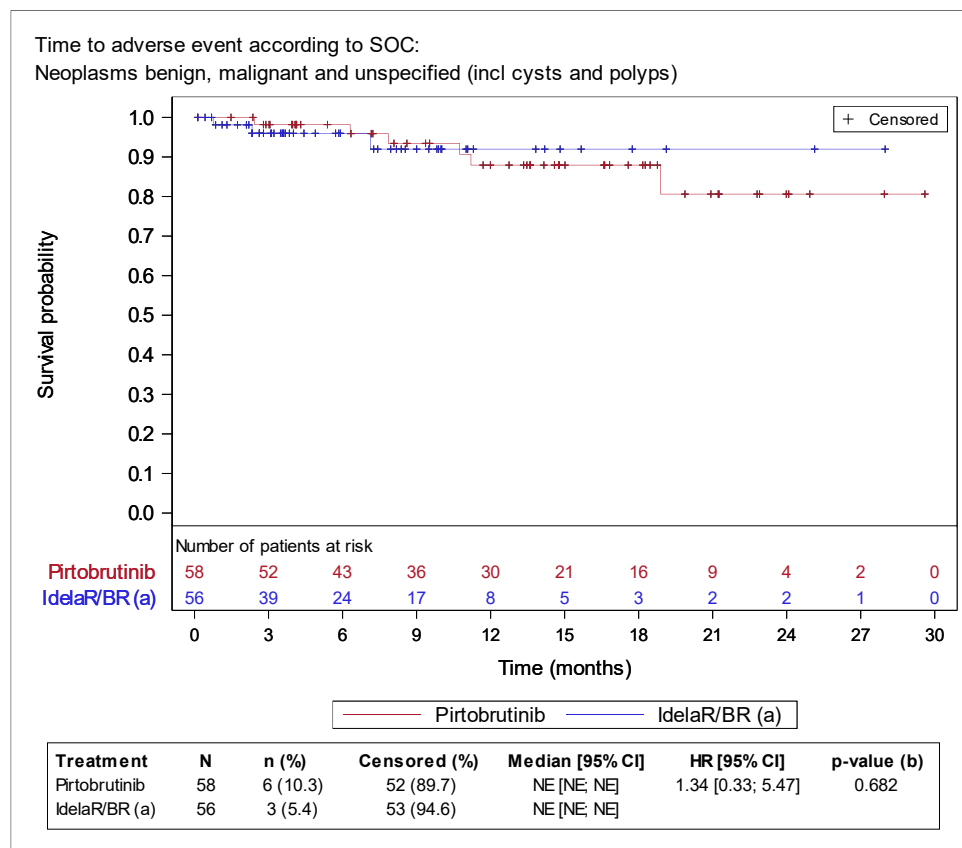
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb010_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 234: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

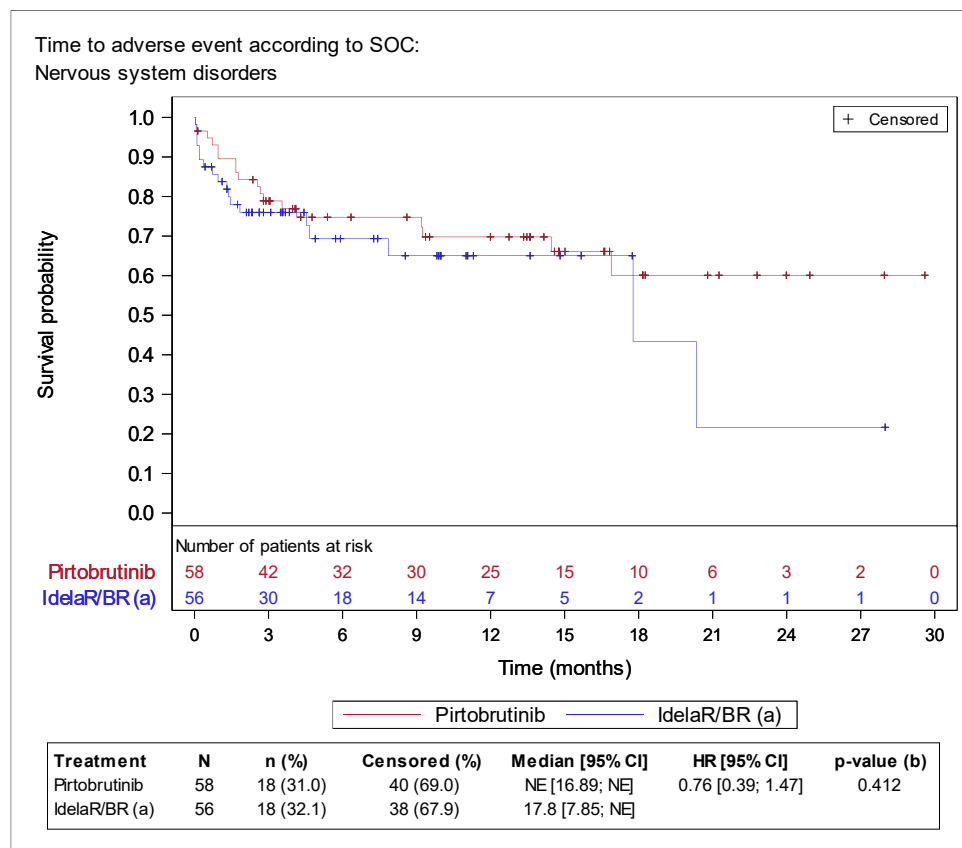
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb011_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 235: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Nervous system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

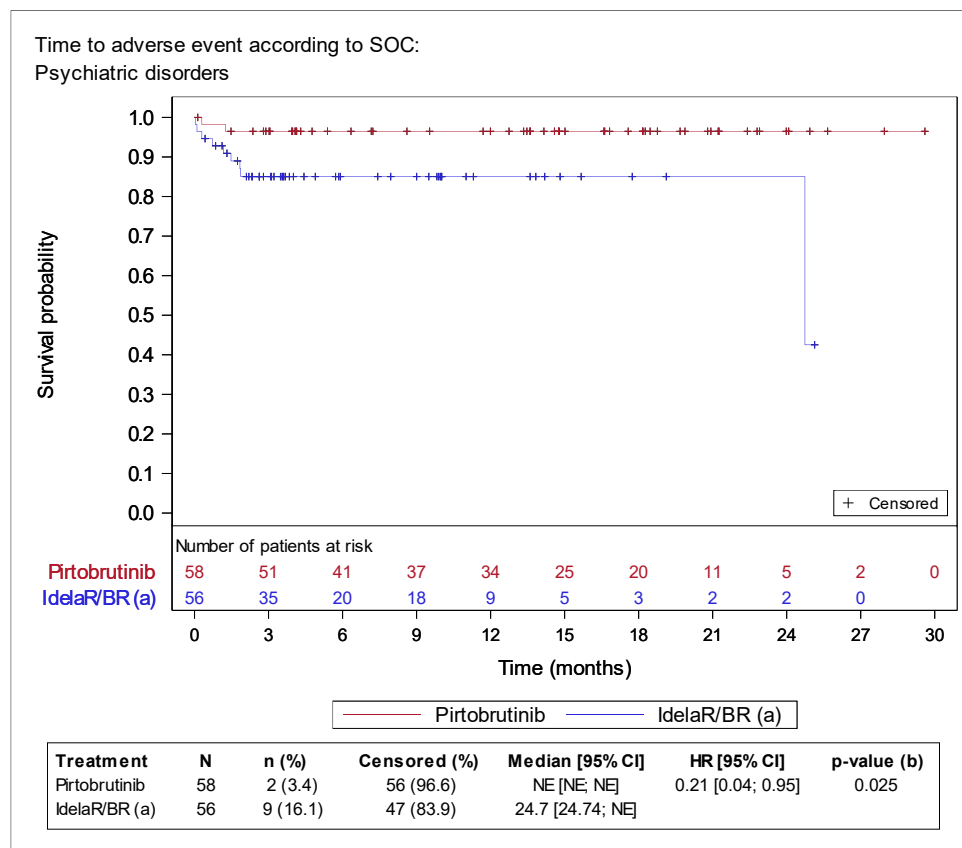
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb012_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 236: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Psychiatric disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

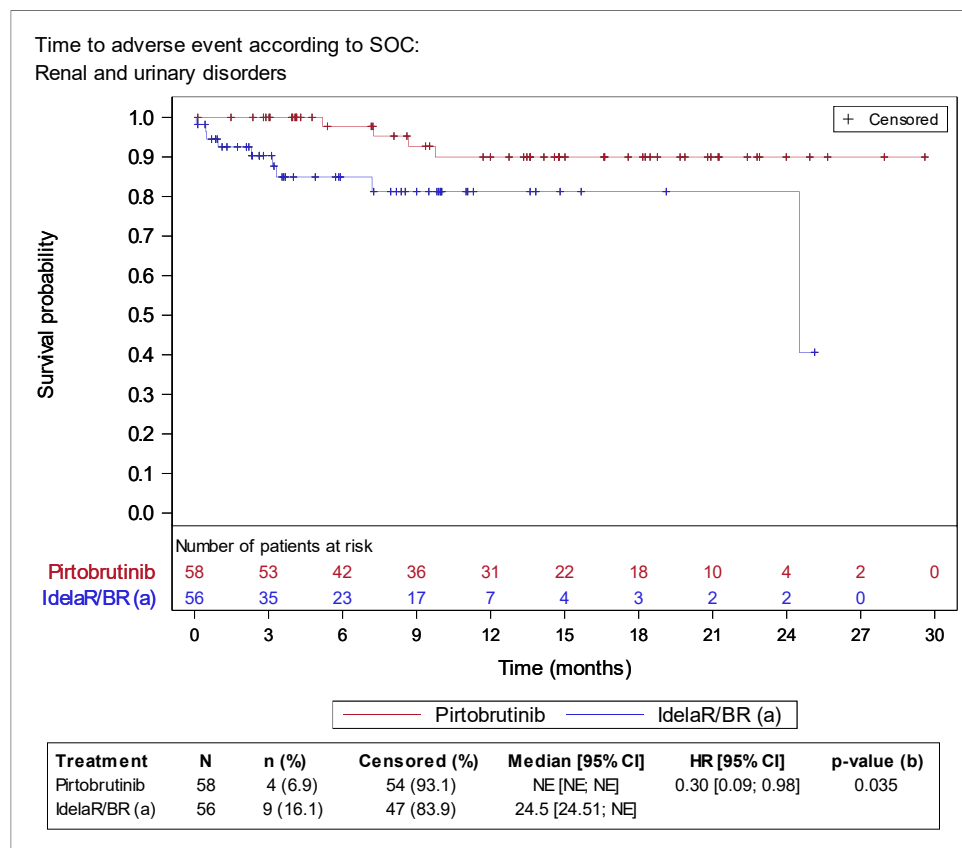
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb013_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 237: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Renal and urinary disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

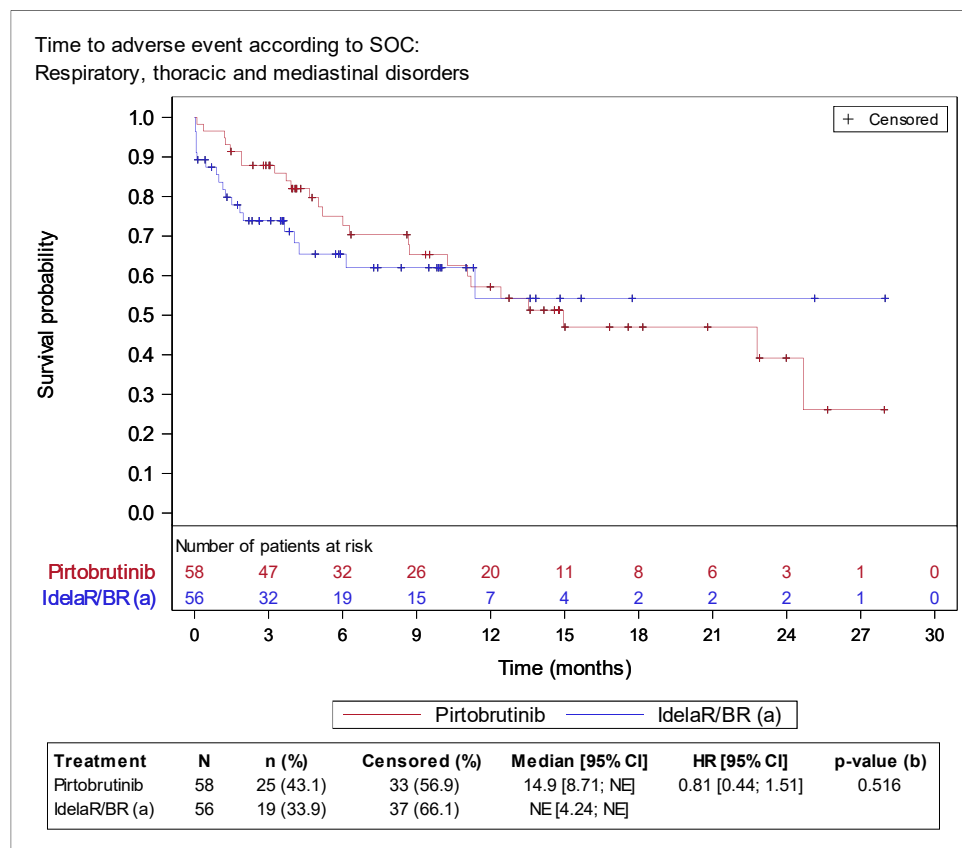
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb014_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 238: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

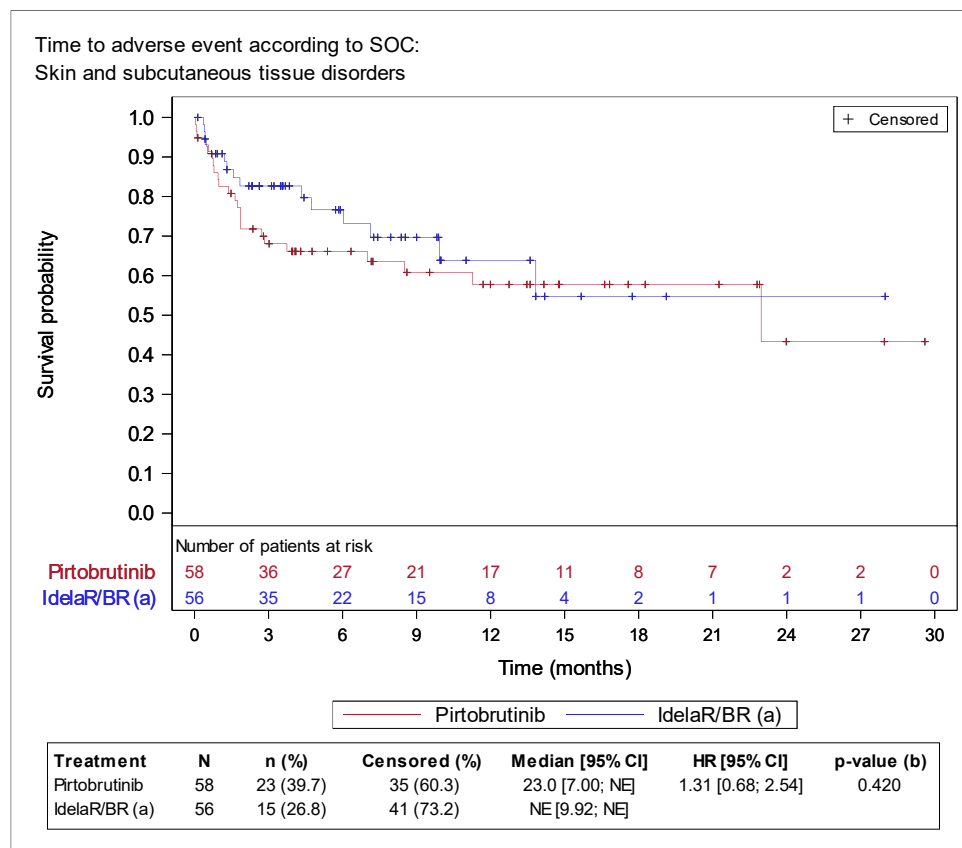
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb015_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 239: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

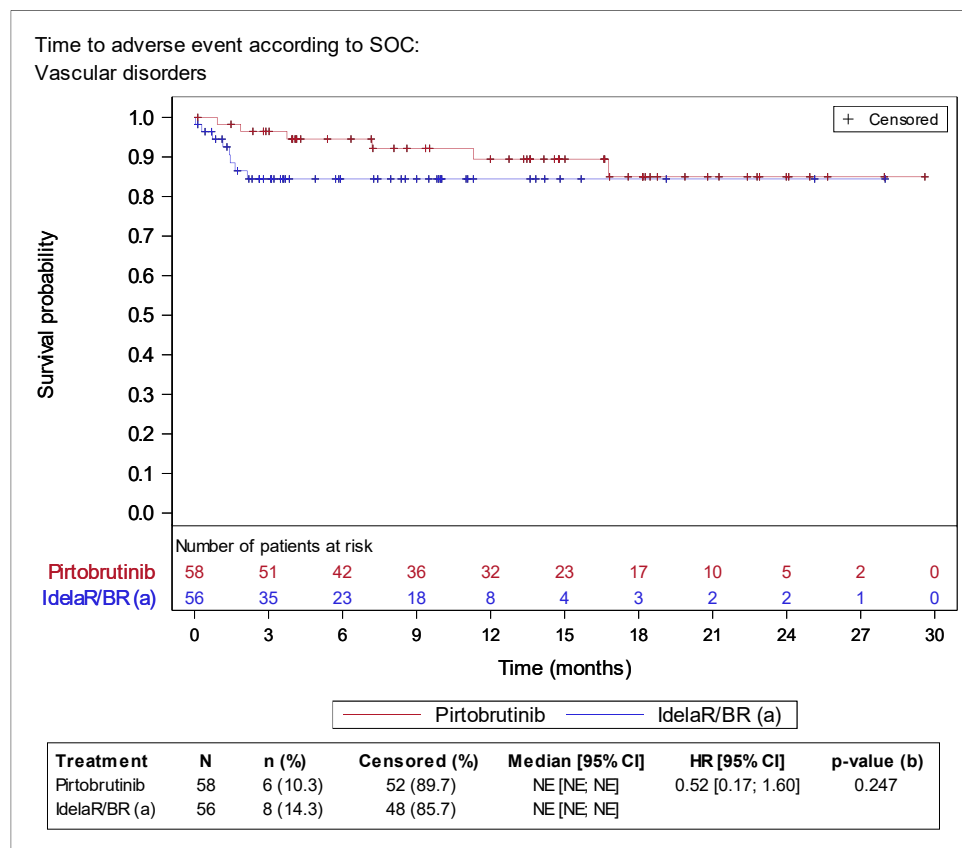
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb016_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 240: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

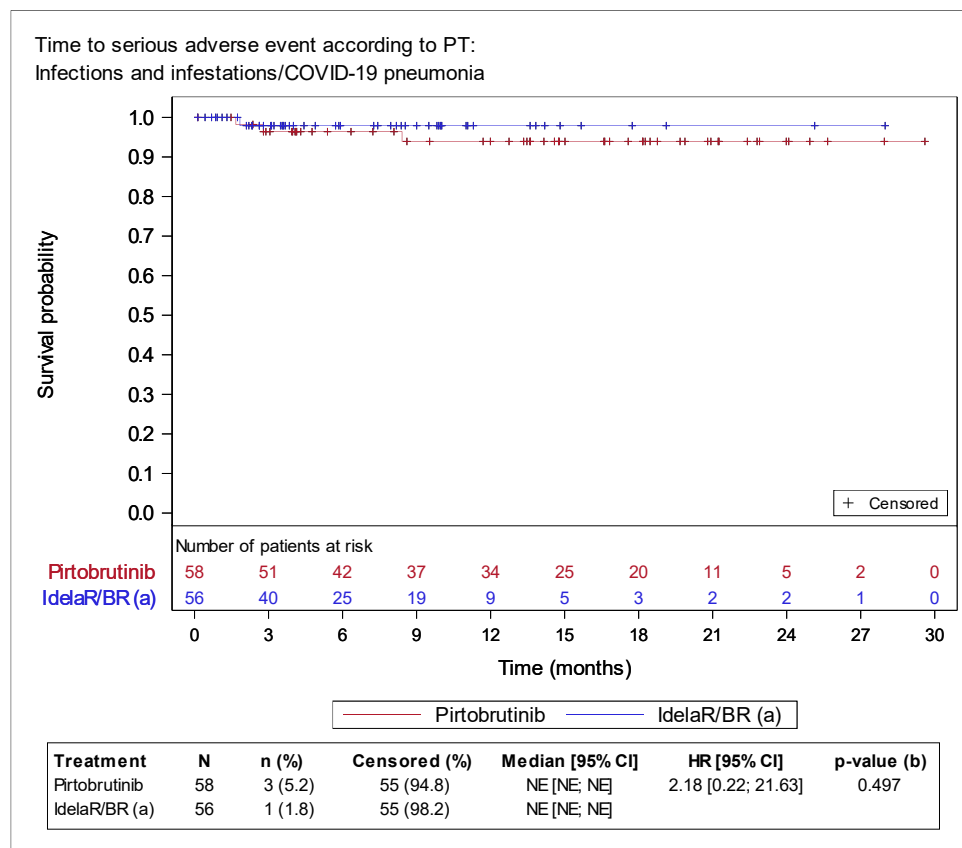
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb017_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 241: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to PT: Infections and infestations/COVID-19 pneumonia - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

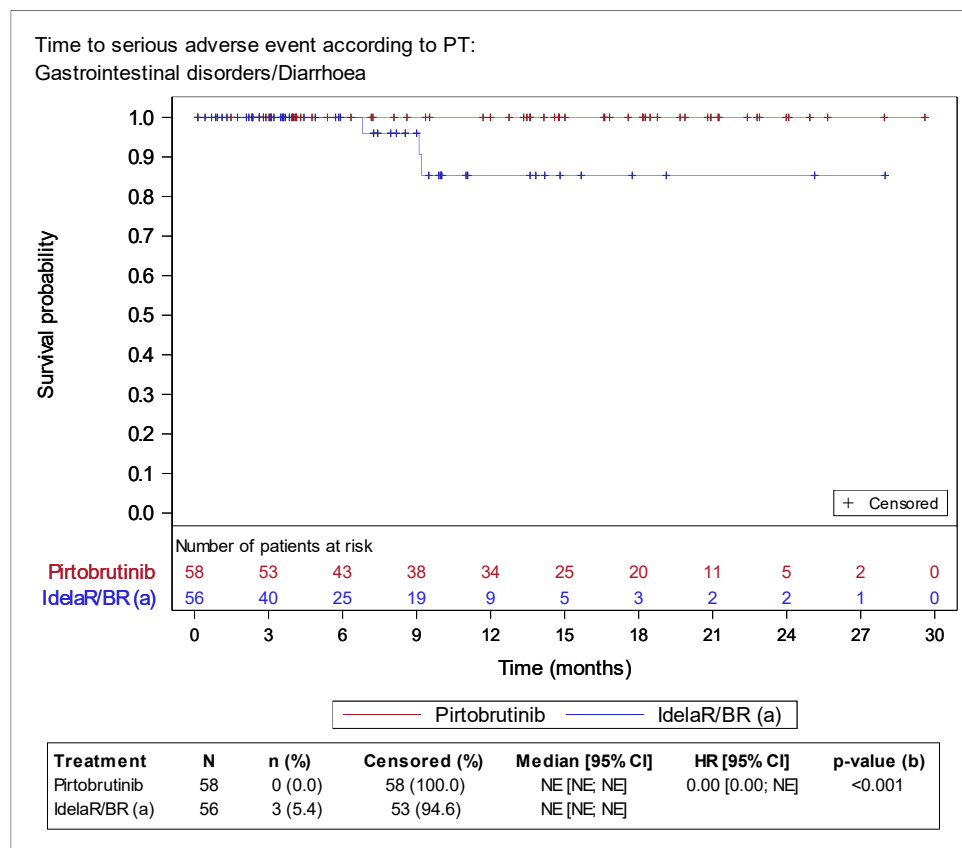
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saeppb001_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 242: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Diarrhoea - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

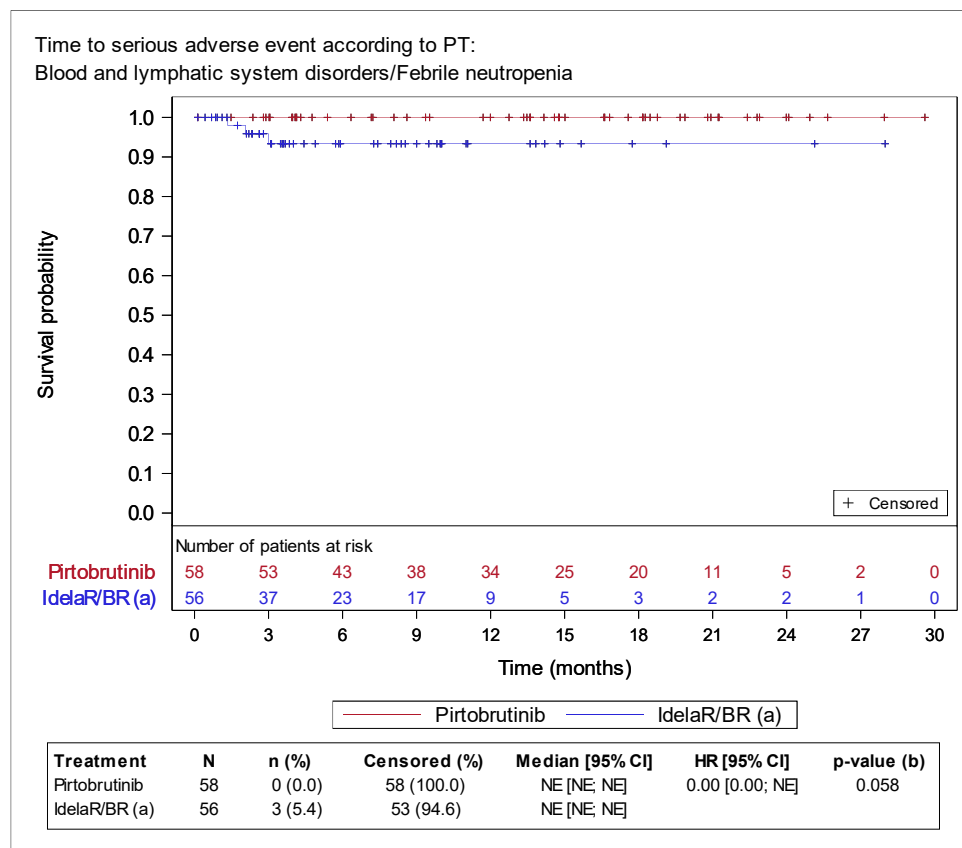
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saepb002_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 243: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Febrile neutropenia - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

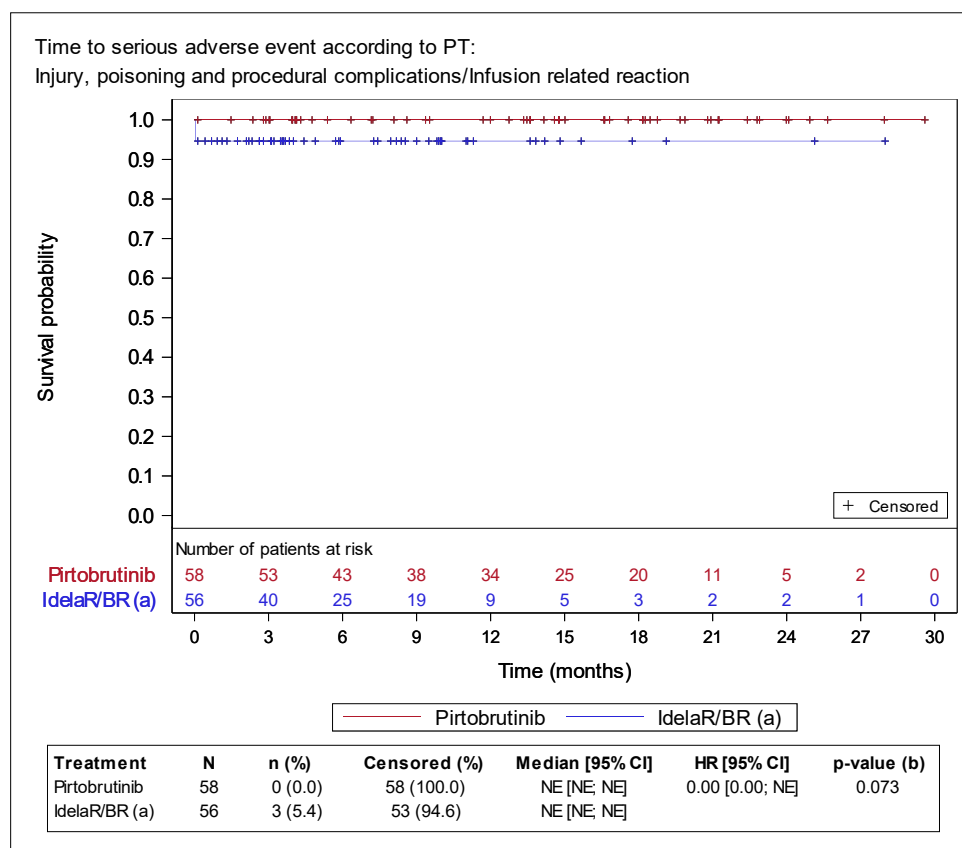
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saepb003_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 244: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to PT: Injury, poisoning and procedural complications/Infusion related reaction - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

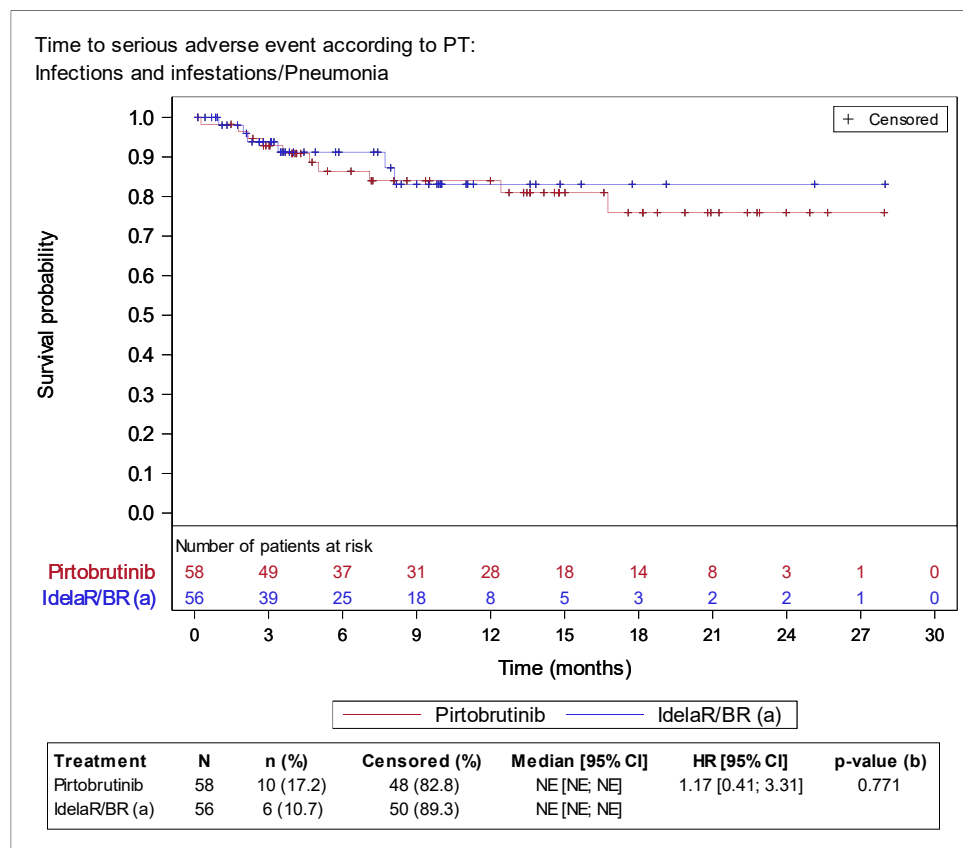
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saepb004_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 245: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to PT: Infections and infestations/Pneumonia - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

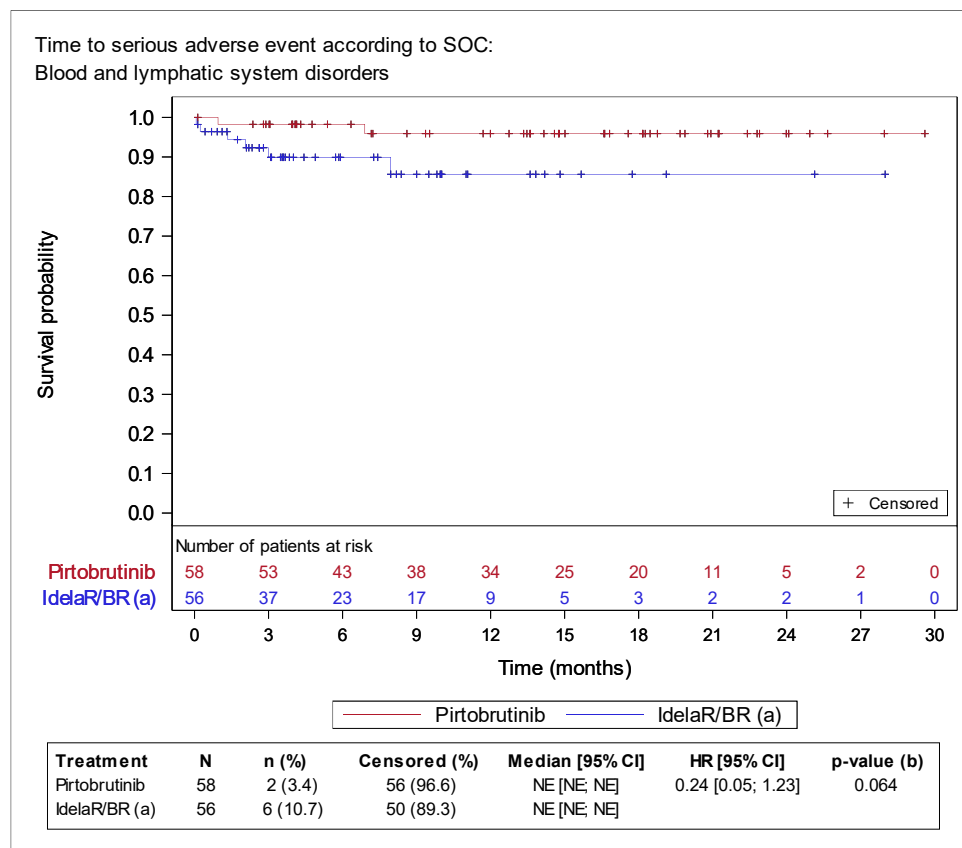
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saepb005_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 246: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to SOC: Blood and lymphatic system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

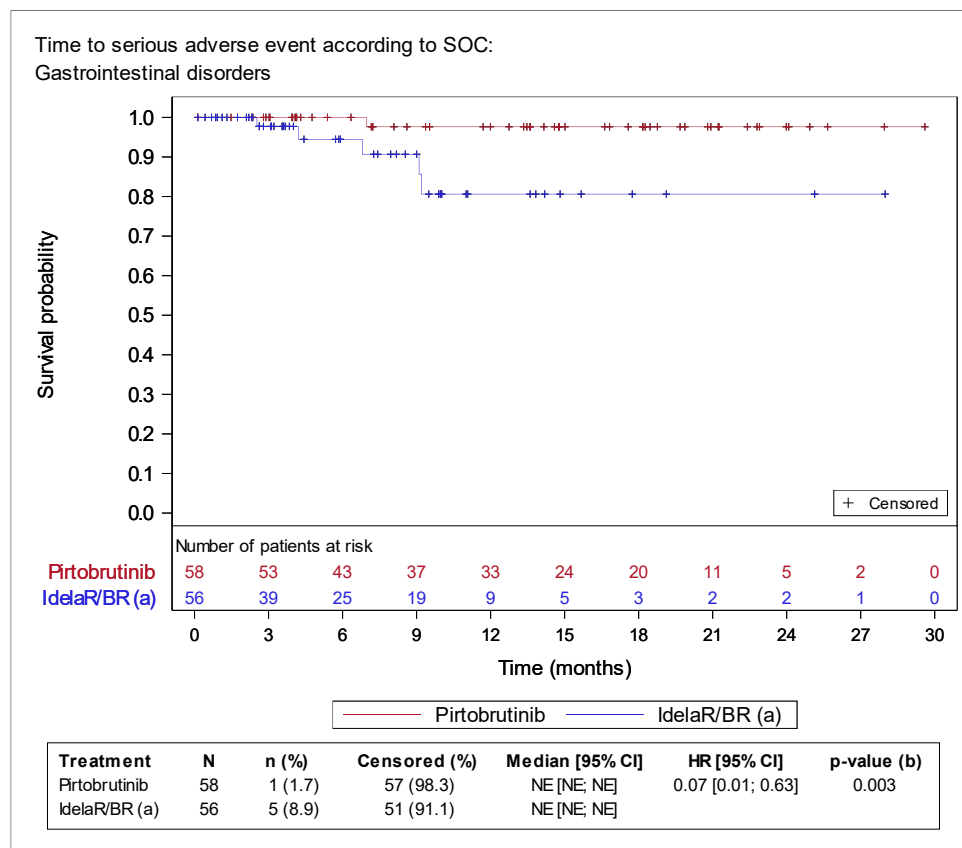
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saesp001_saflb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 247: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

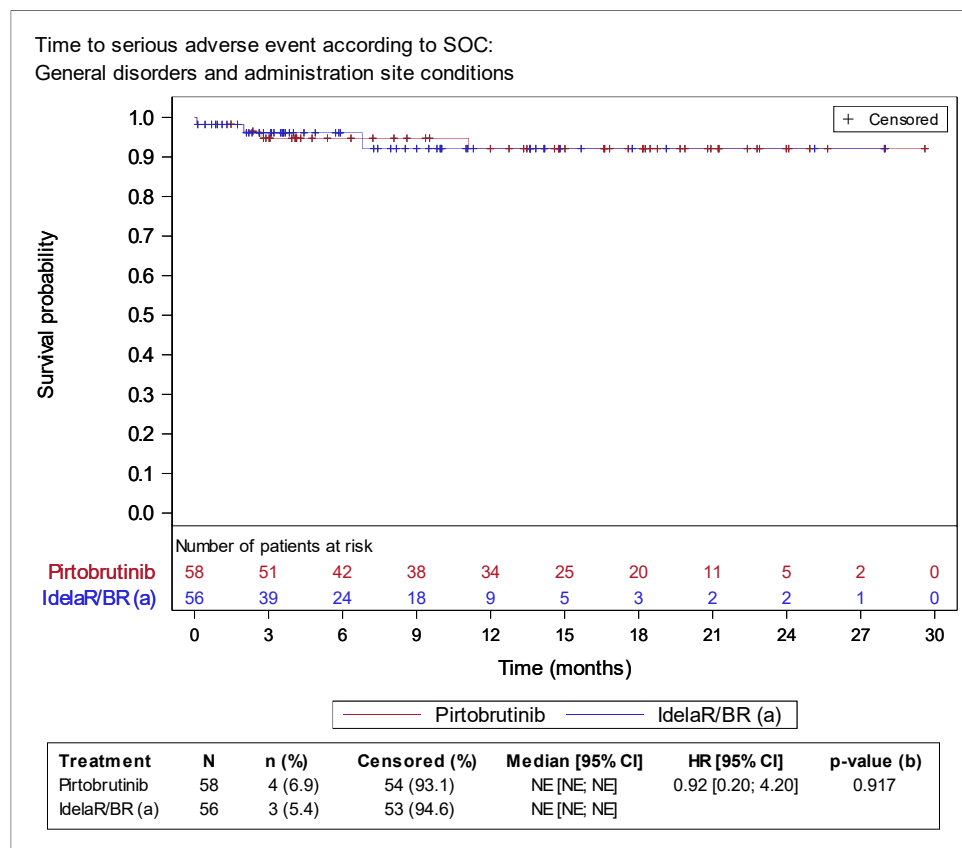
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saesp002_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 248: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

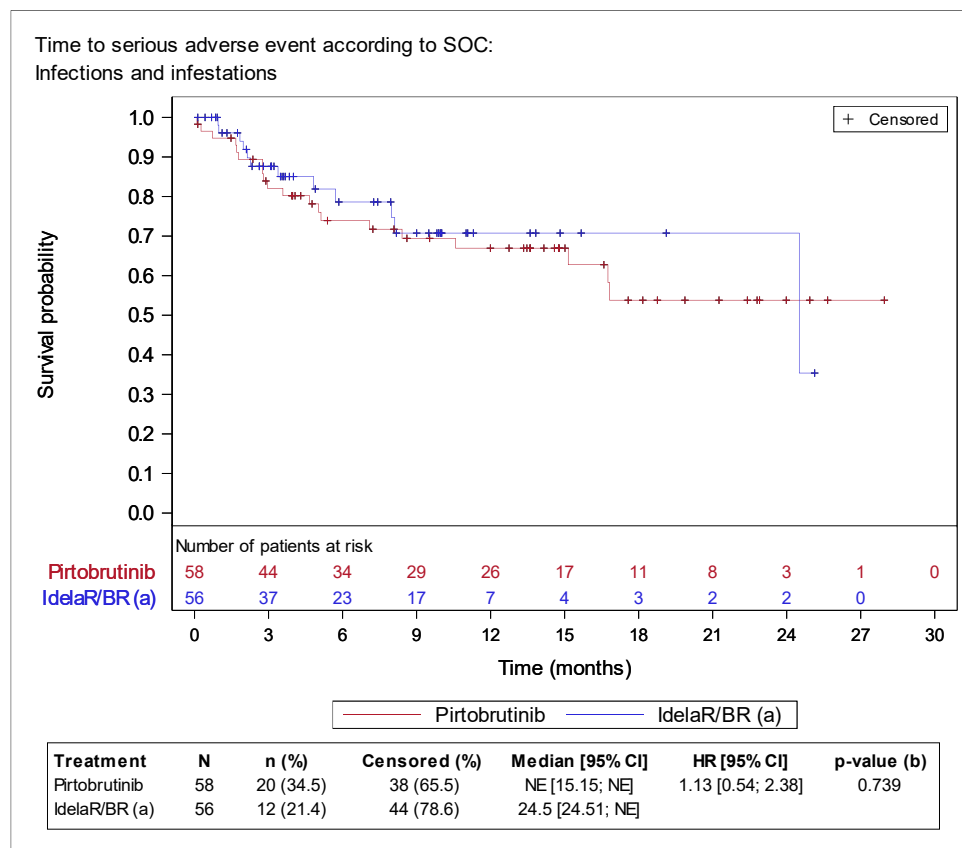
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saesp003_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 249: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to SOC: Infections and infestations - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

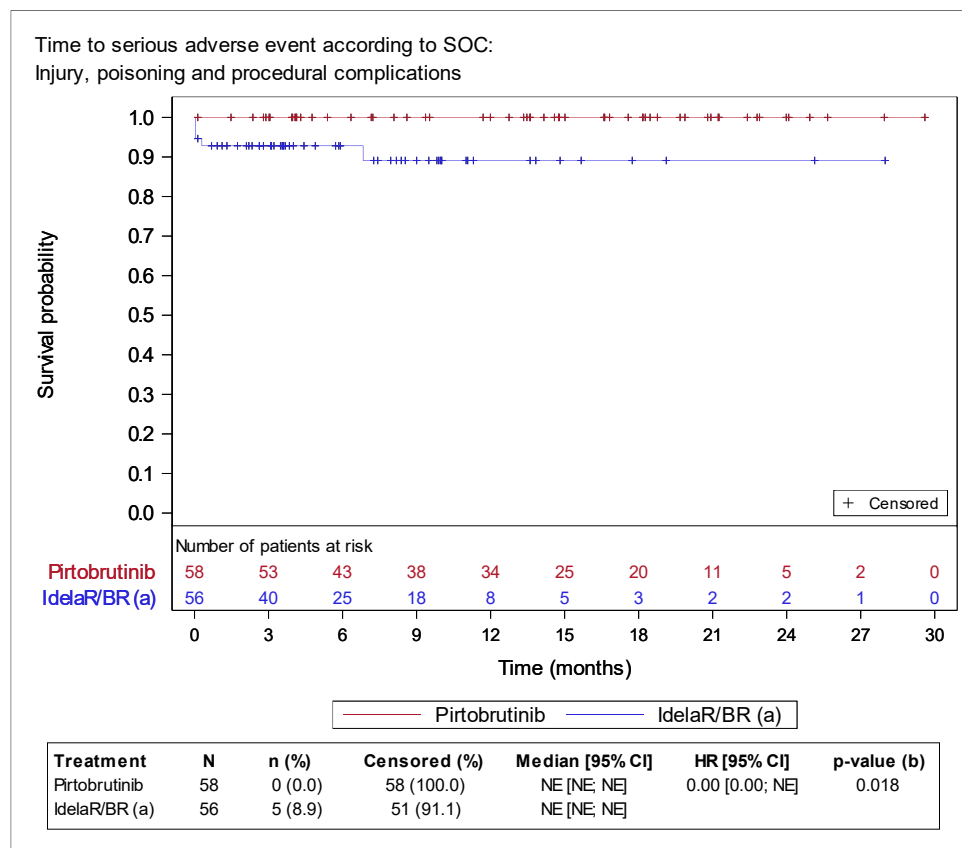
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saespb004_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 250: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to SOC: Injury, poisoning and procedural complications - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

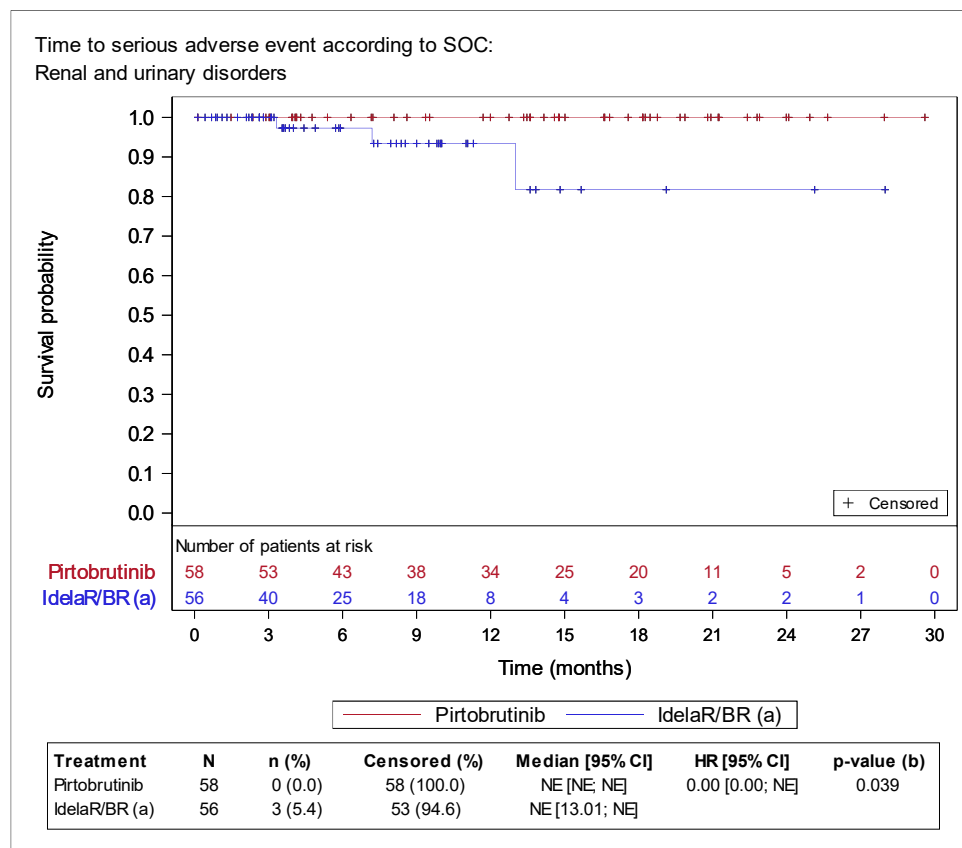
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saesp005_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 251: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to SOC: Renal and urinary disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

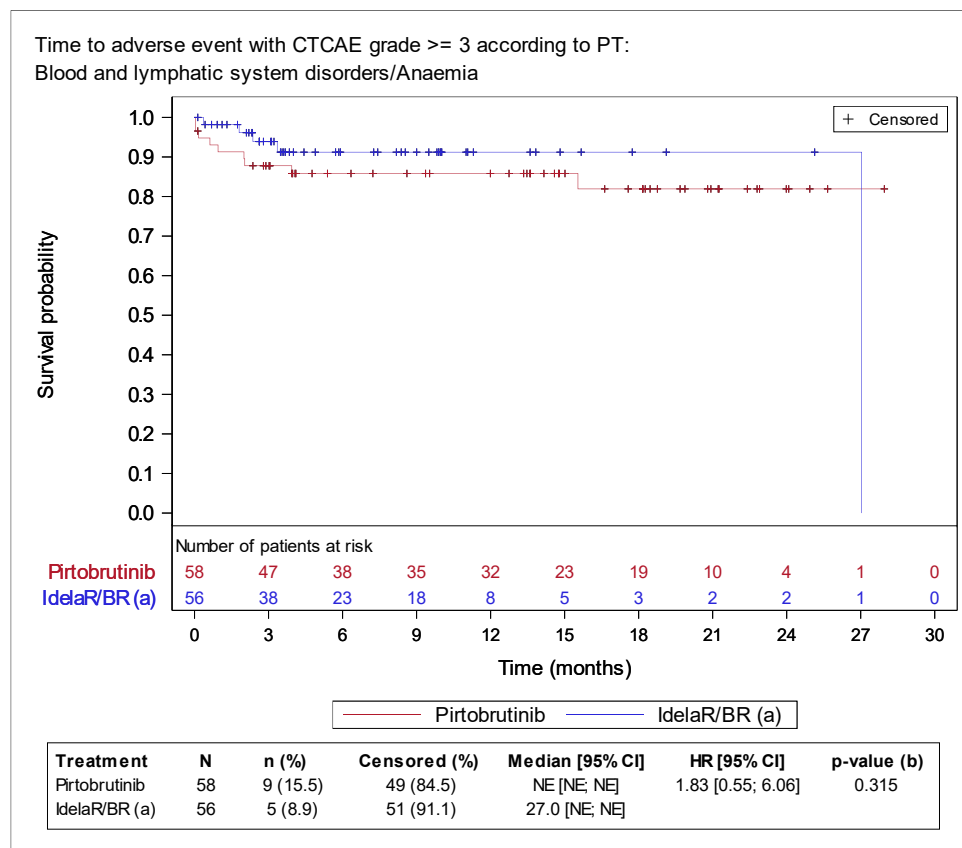
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saesp006_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 252: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Anaemia - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

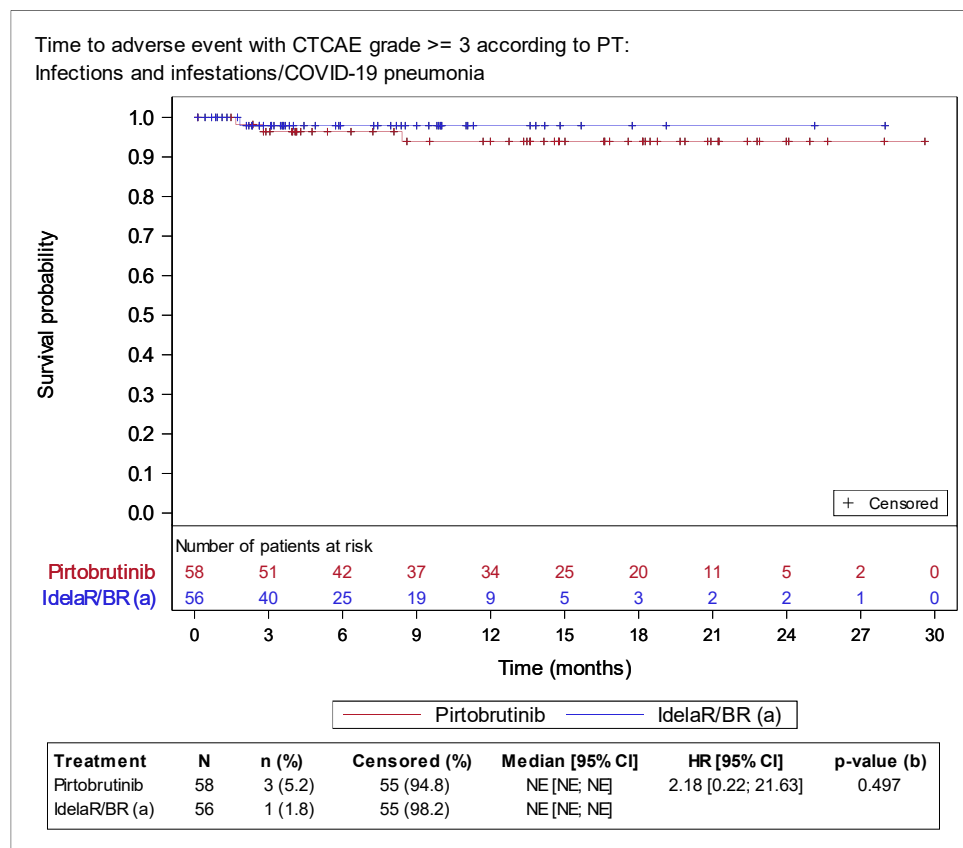
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppb001_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 253: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Infections and infestations/COVID-19 pneumonia - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

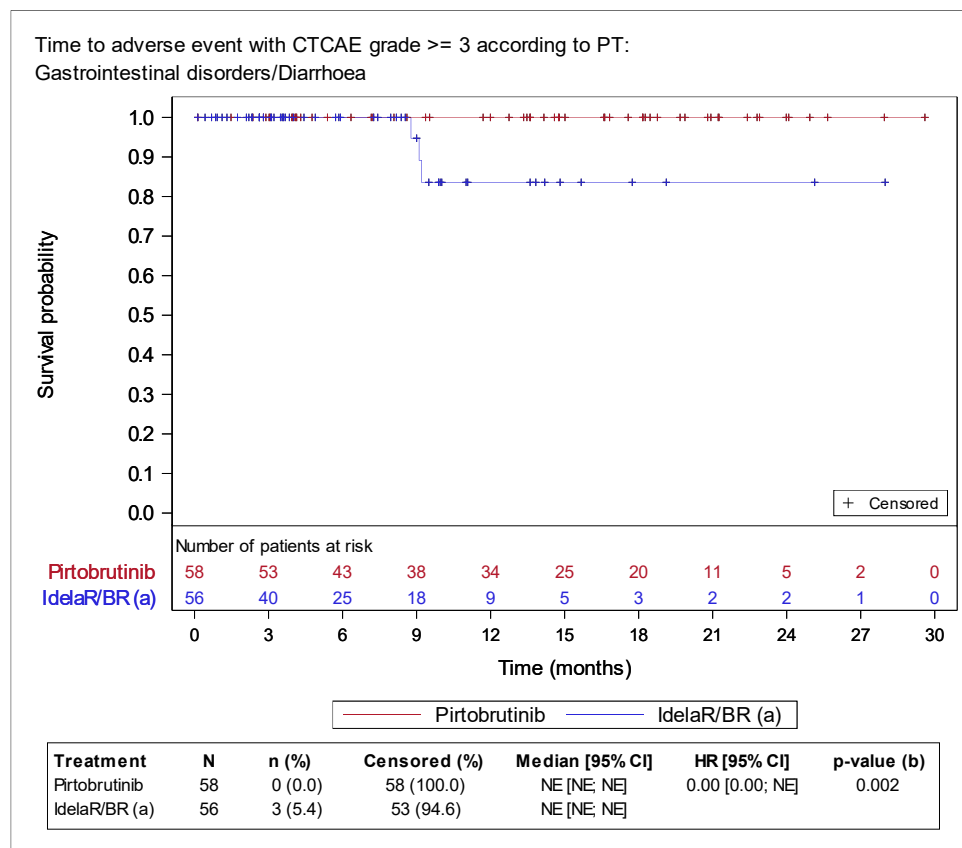
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppb002_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 254: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Gastrointestinal disorders/Diarrhoea - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

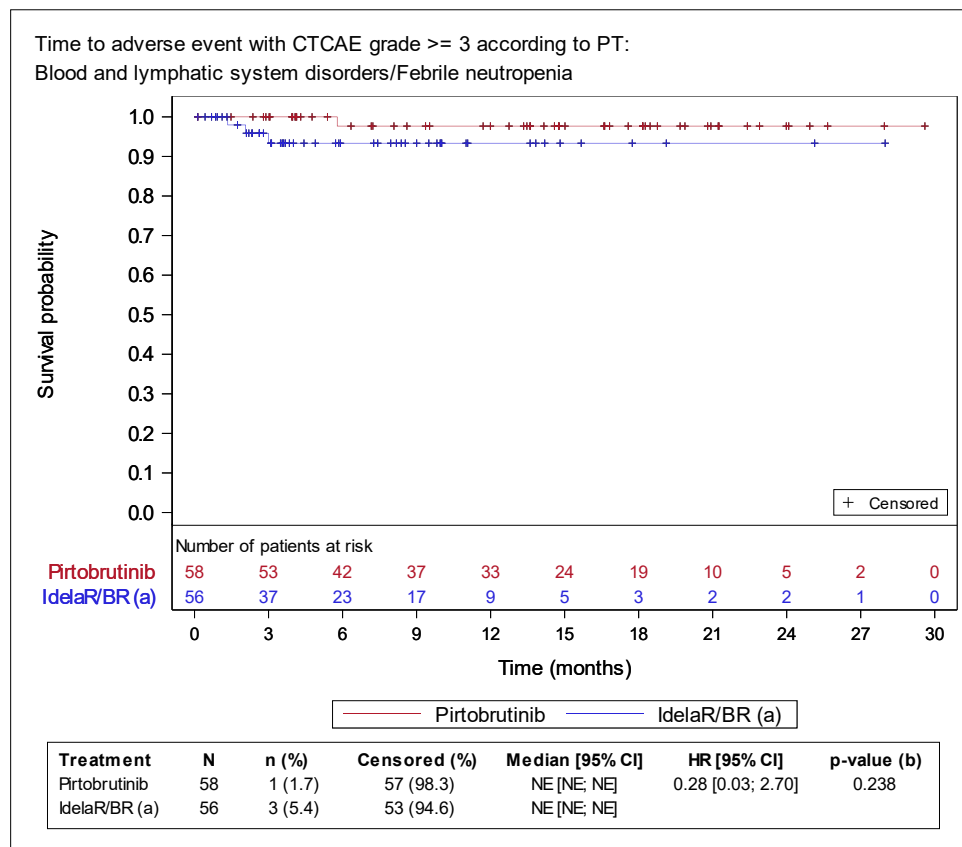
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppb003_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 255: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Febrile neutropenia - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

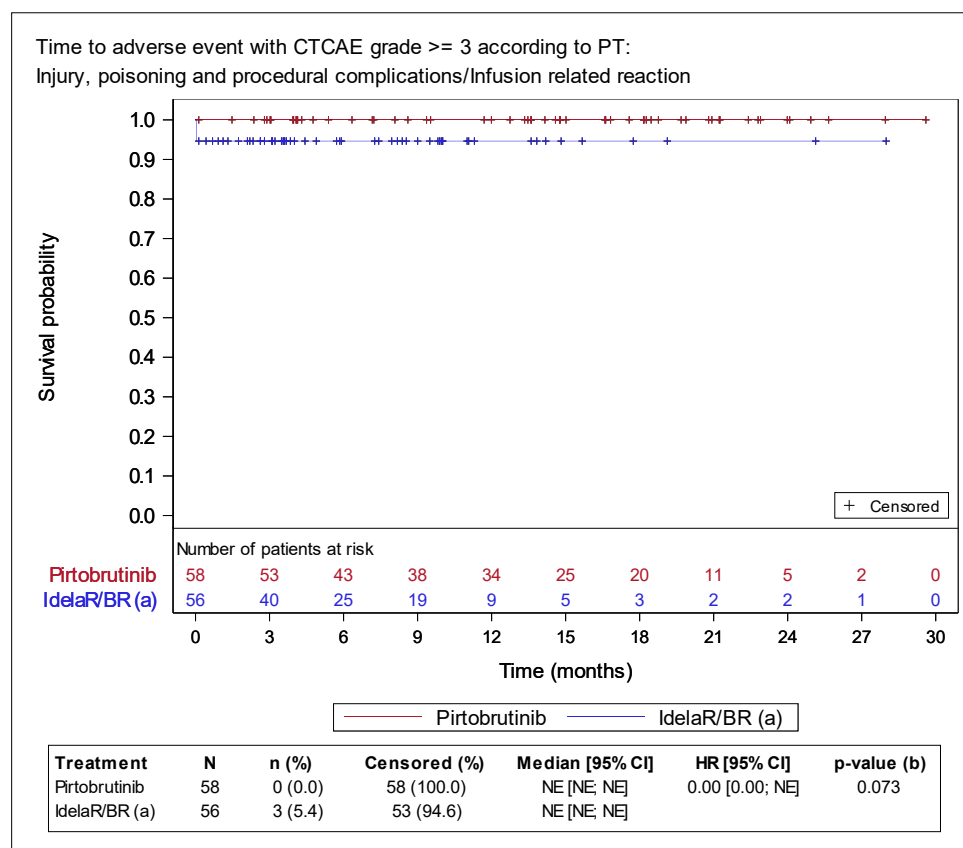
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppb004_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 256: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Injury, poisoning and procedural complications/Infusion related reaction - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

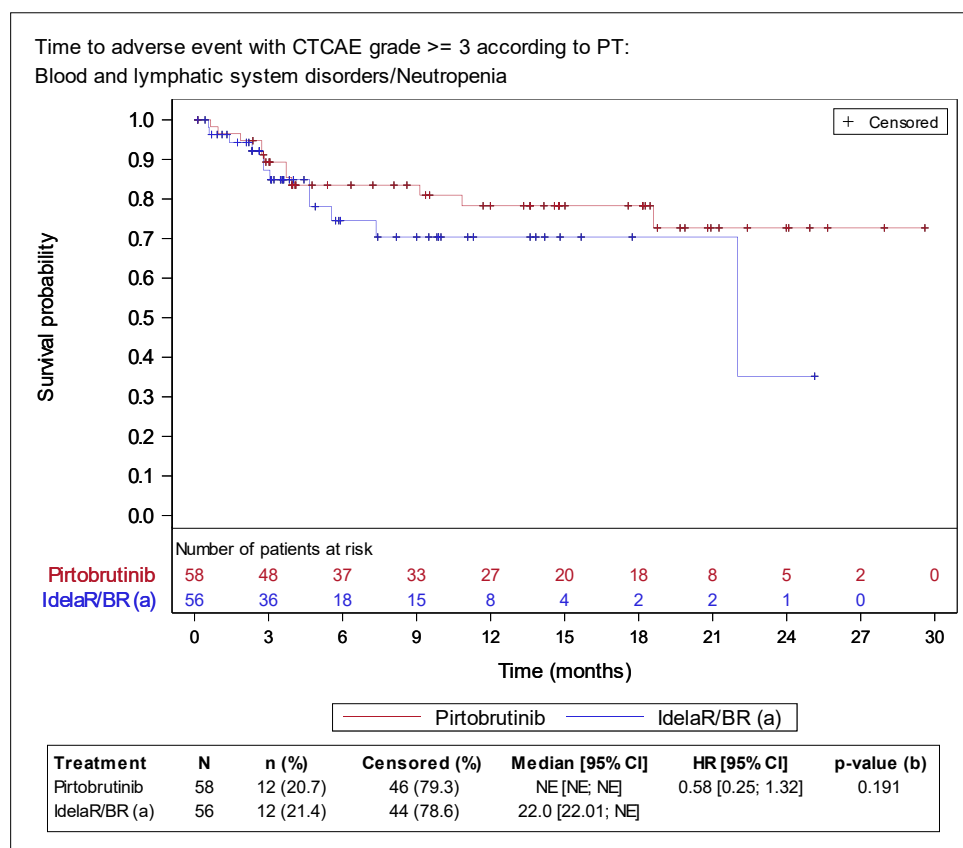
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppb005_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 257: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Neutropenia - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

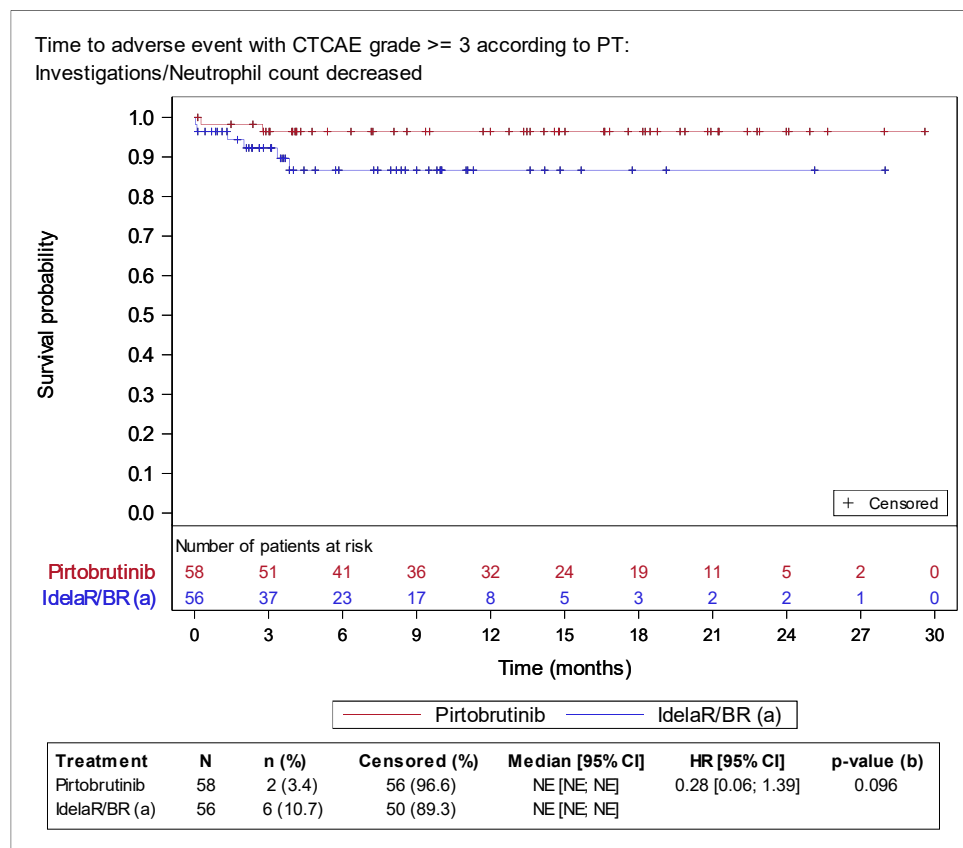
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppb006_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 258: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Investigations/Neutrophil count decreased - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

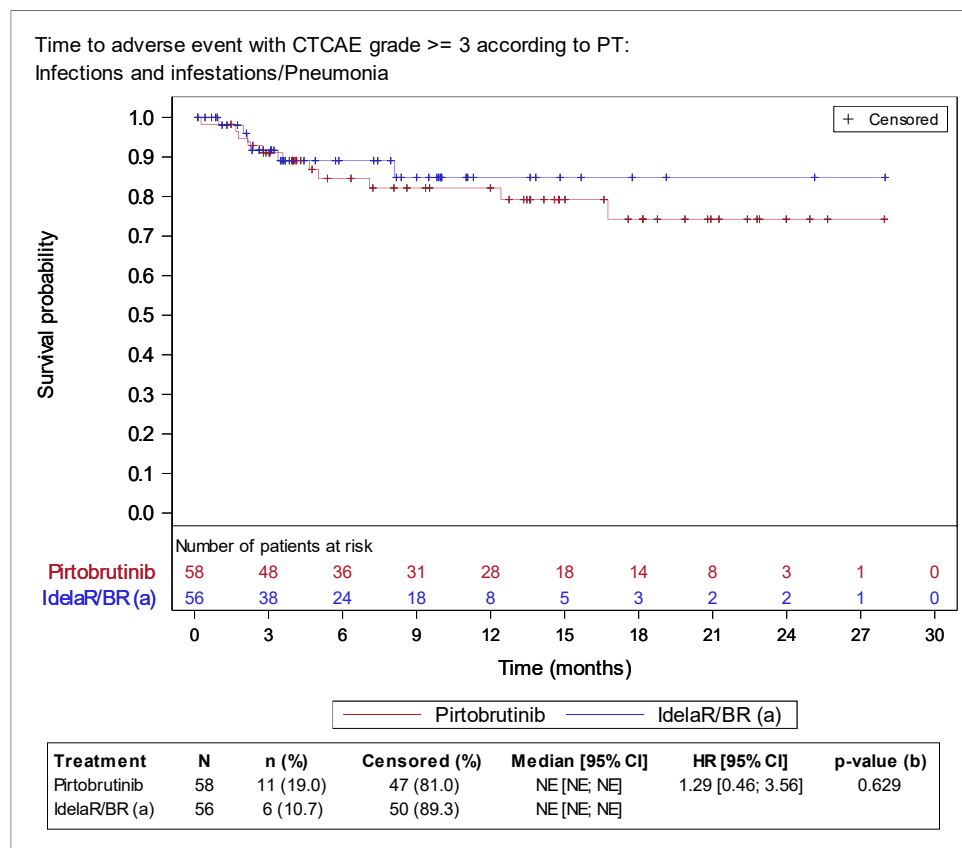
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppb007_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 259: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Infections and infestations/Pneumonia - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

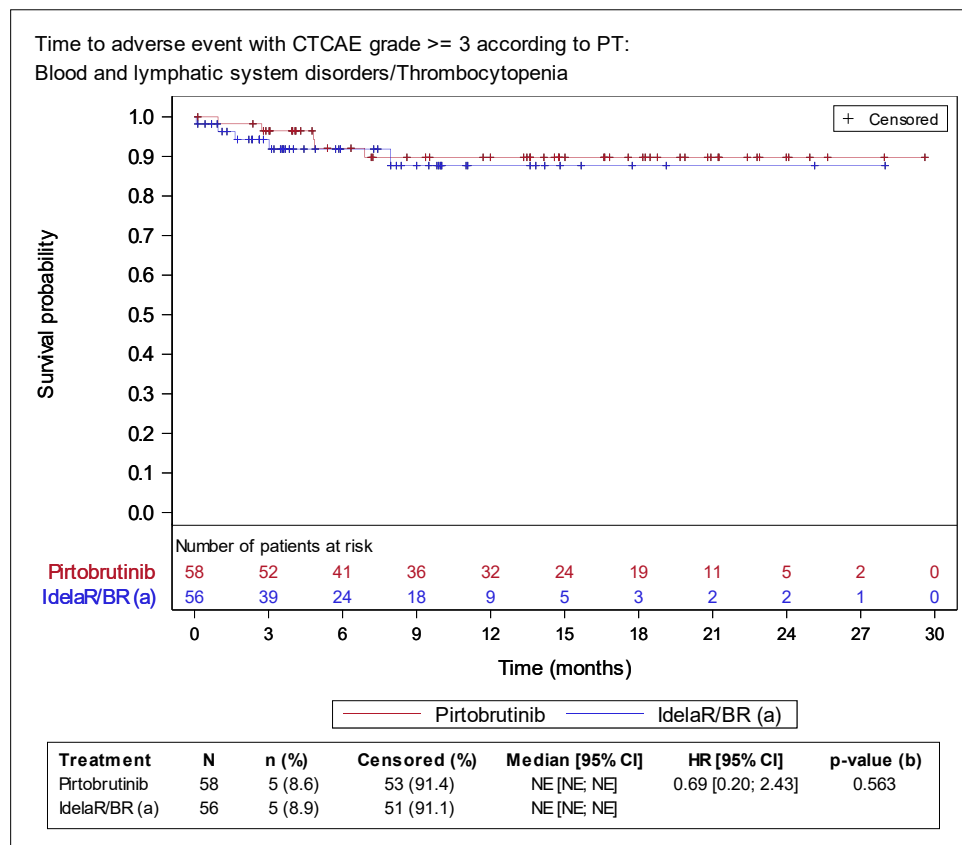
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppb008_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 260: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Thrombocytopenia - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

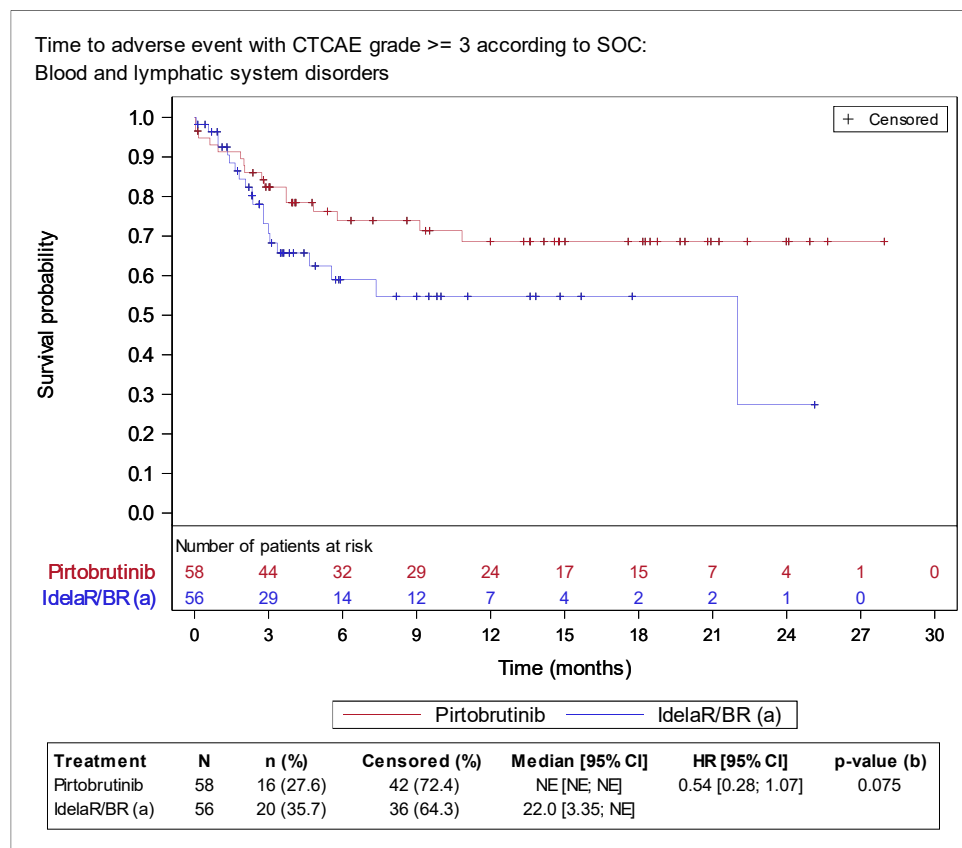
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppb009_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 261: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Blood and lymphatic system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

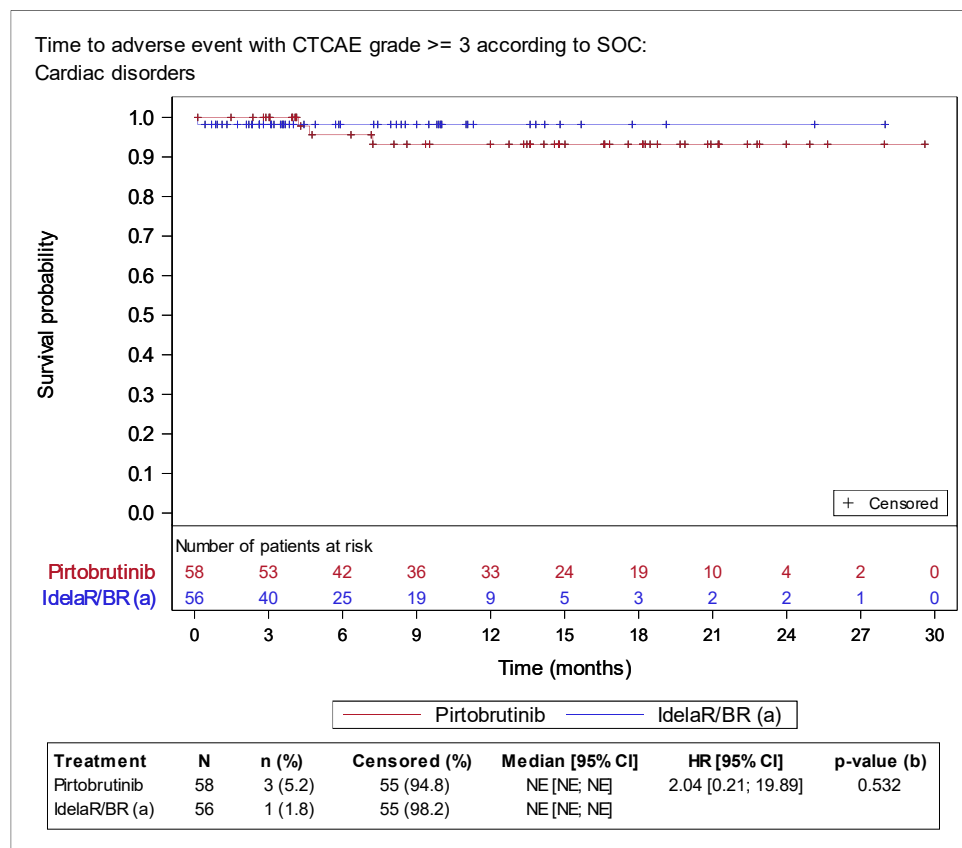
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb001_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 262: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Cardiac disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

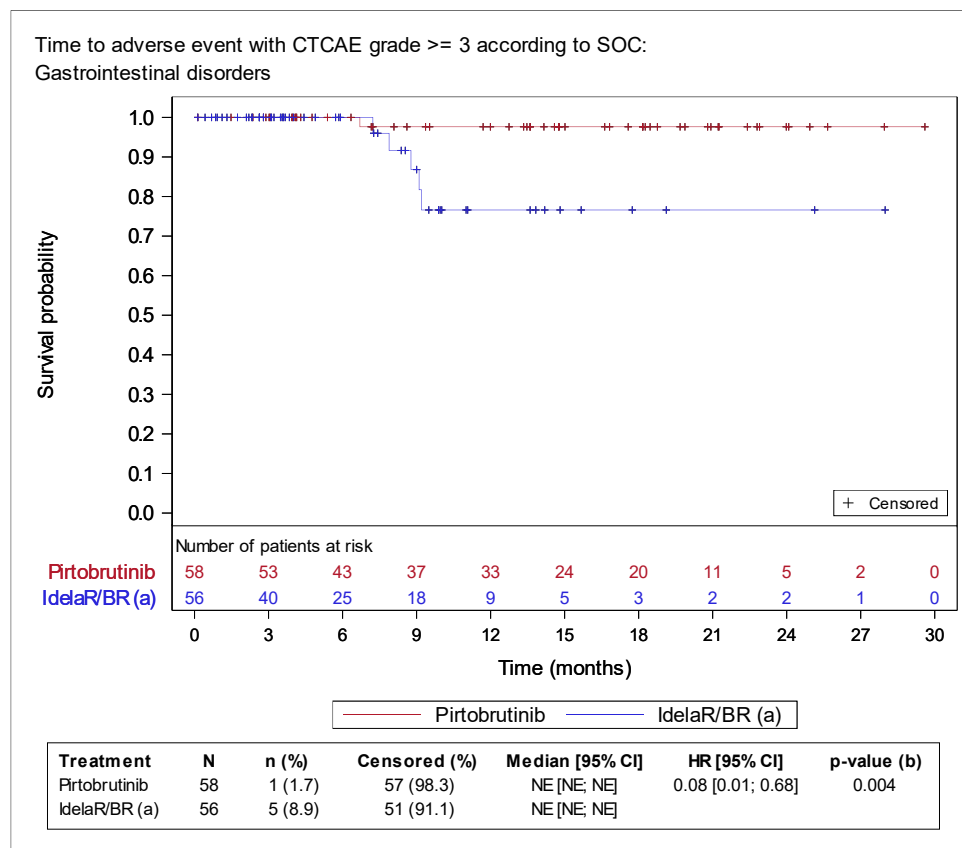
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb002_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 263: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Gastrointestinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

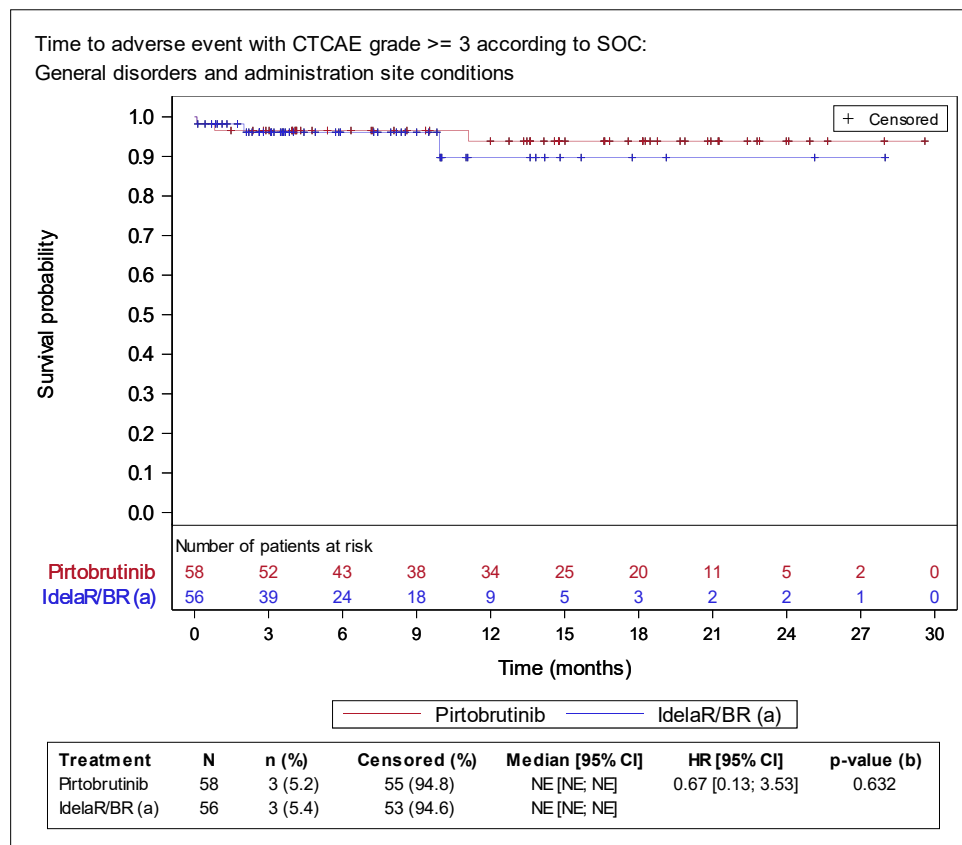
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb003_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 264: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: General disorders and administration site conditions - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

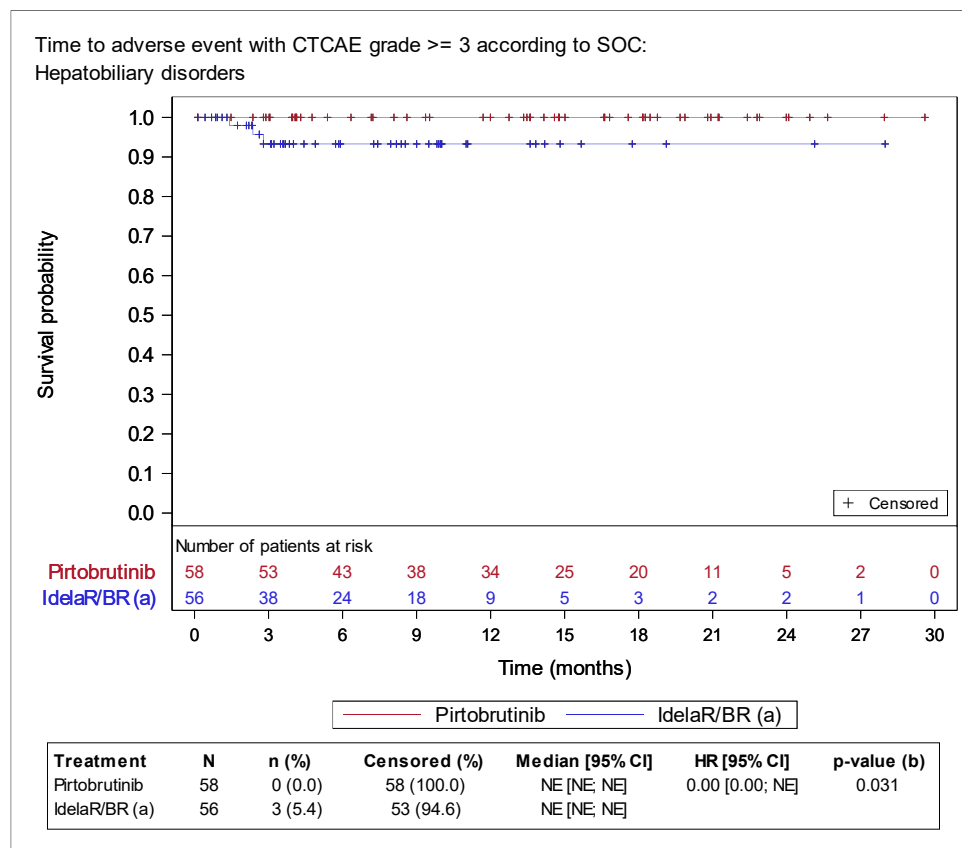
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb004_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 265: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Hepatobiliary disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

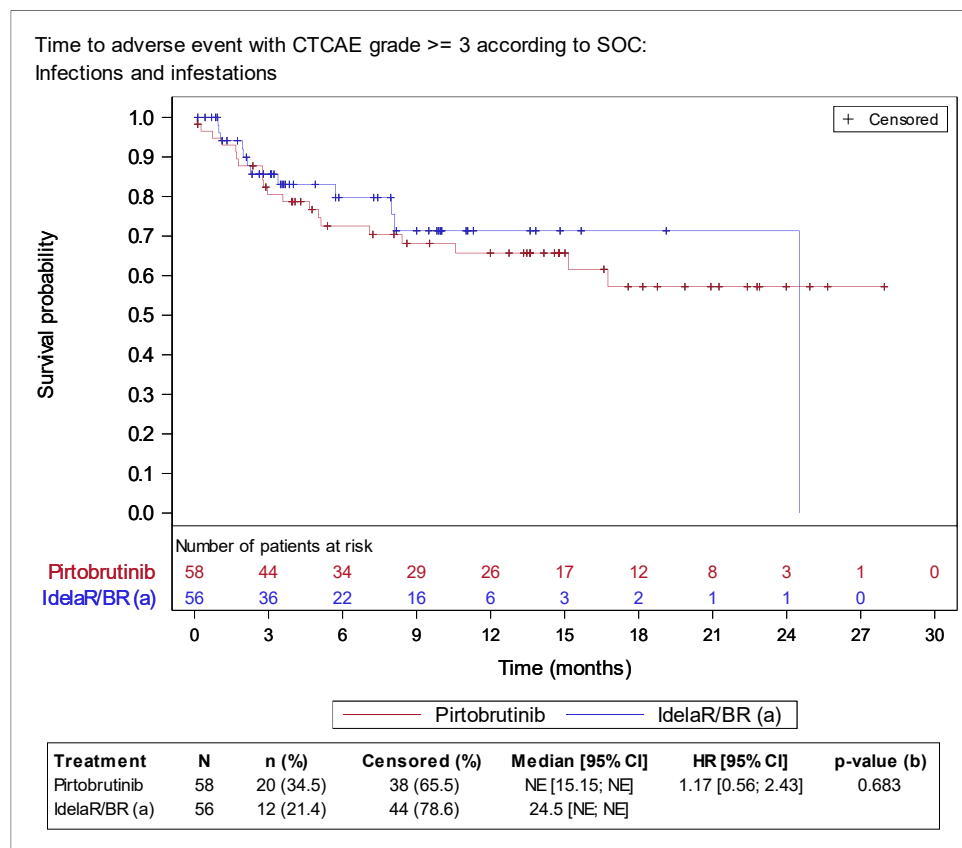
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb005_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 266: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Infections and infestations - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

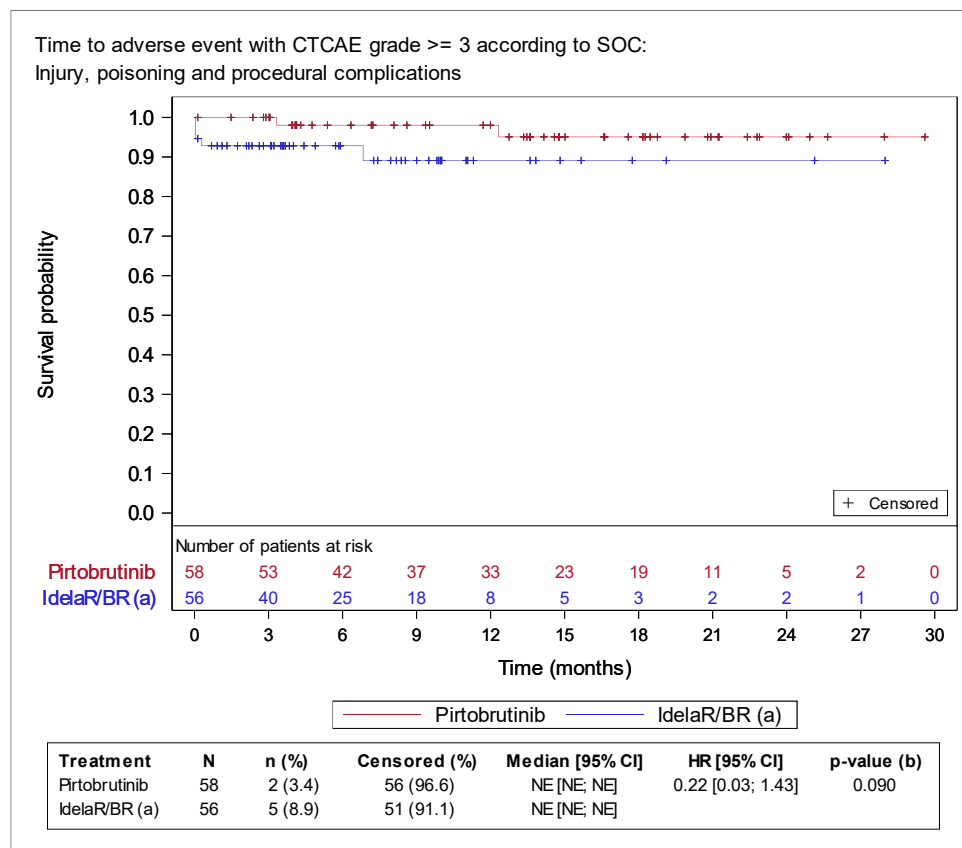
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb006_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 267: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Injury, poisoning and procedural complications - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

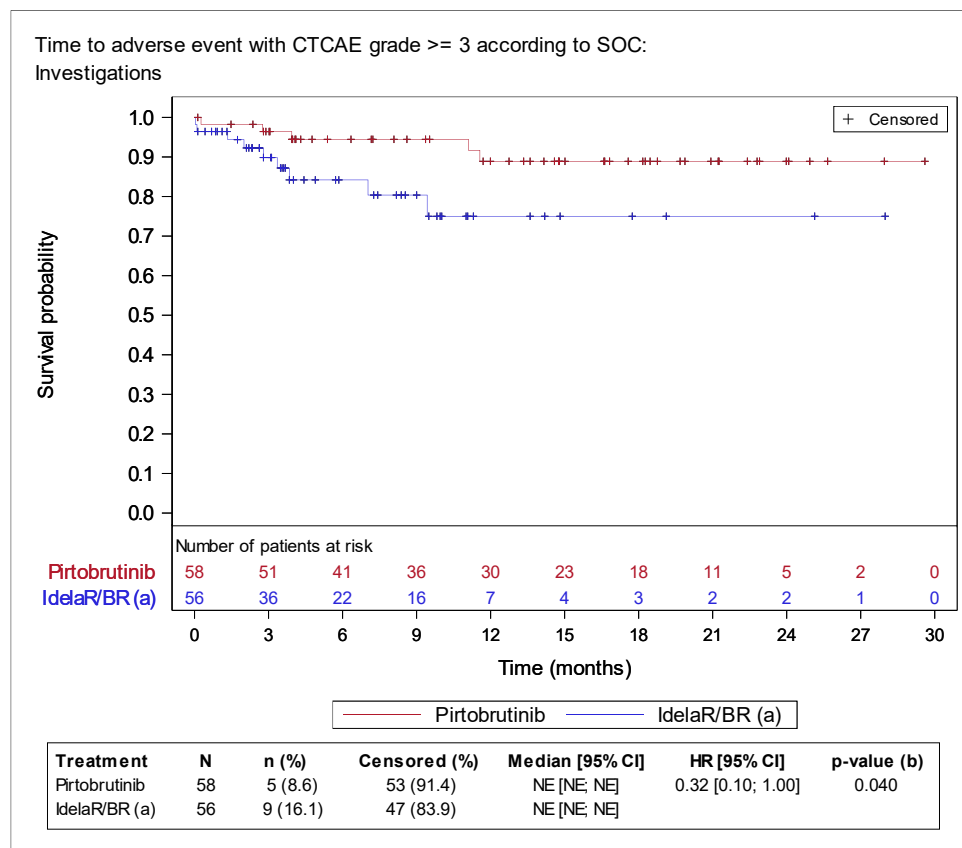
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb007_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 268: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Investigations - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

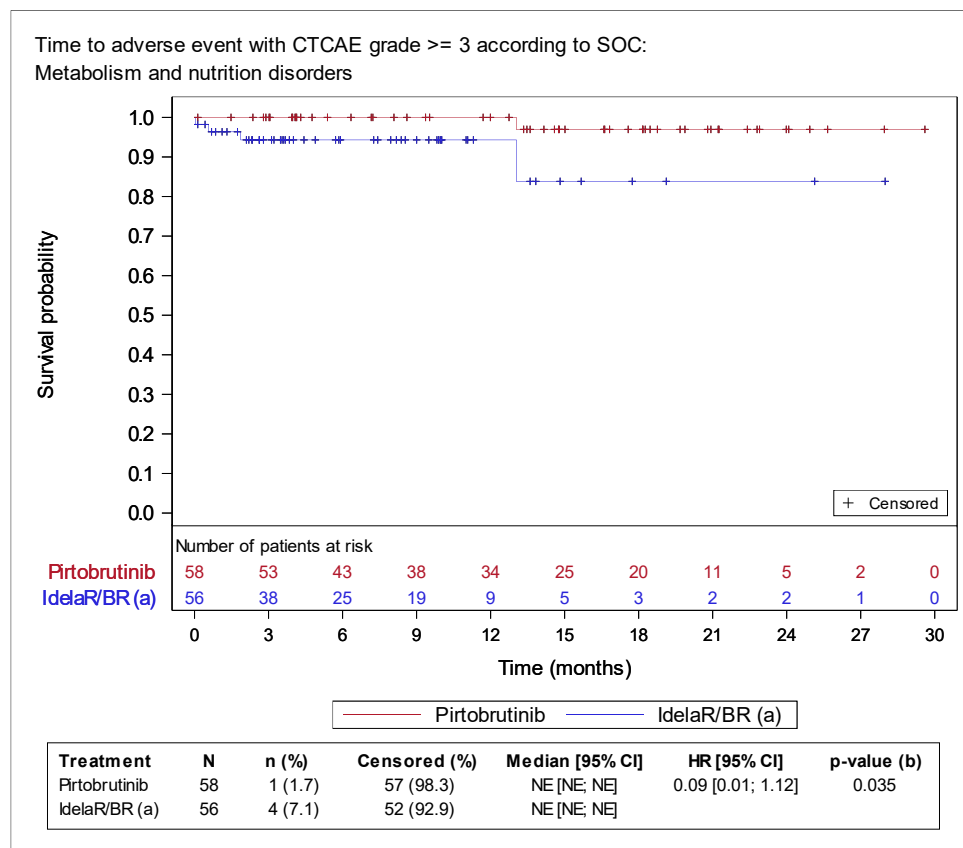
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb008_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 269: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Metabolism and nutrition disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

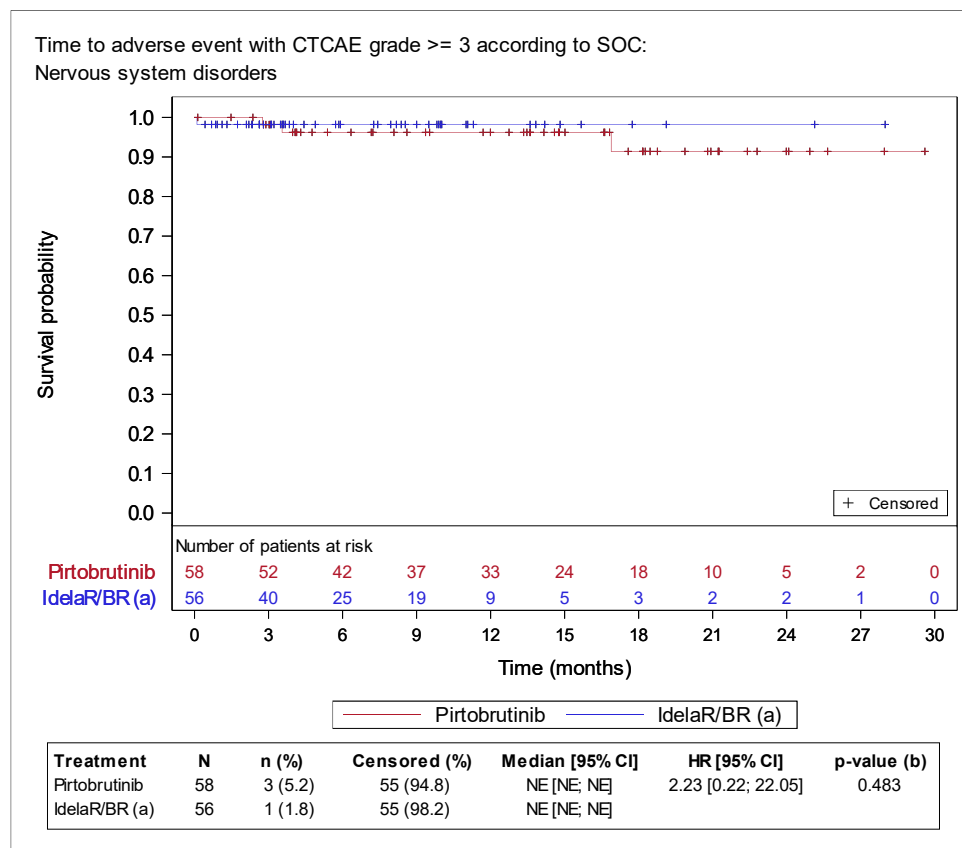
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb009_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 270: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Nervous system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

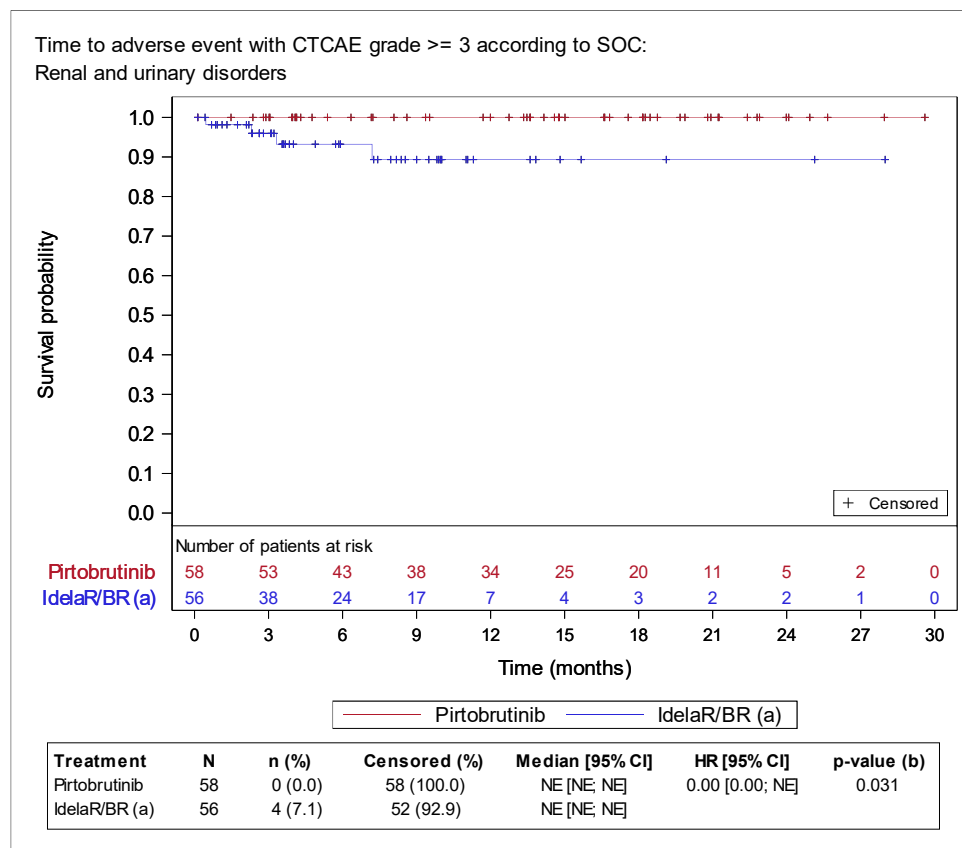
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb010_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 271: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Renal and urinary disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

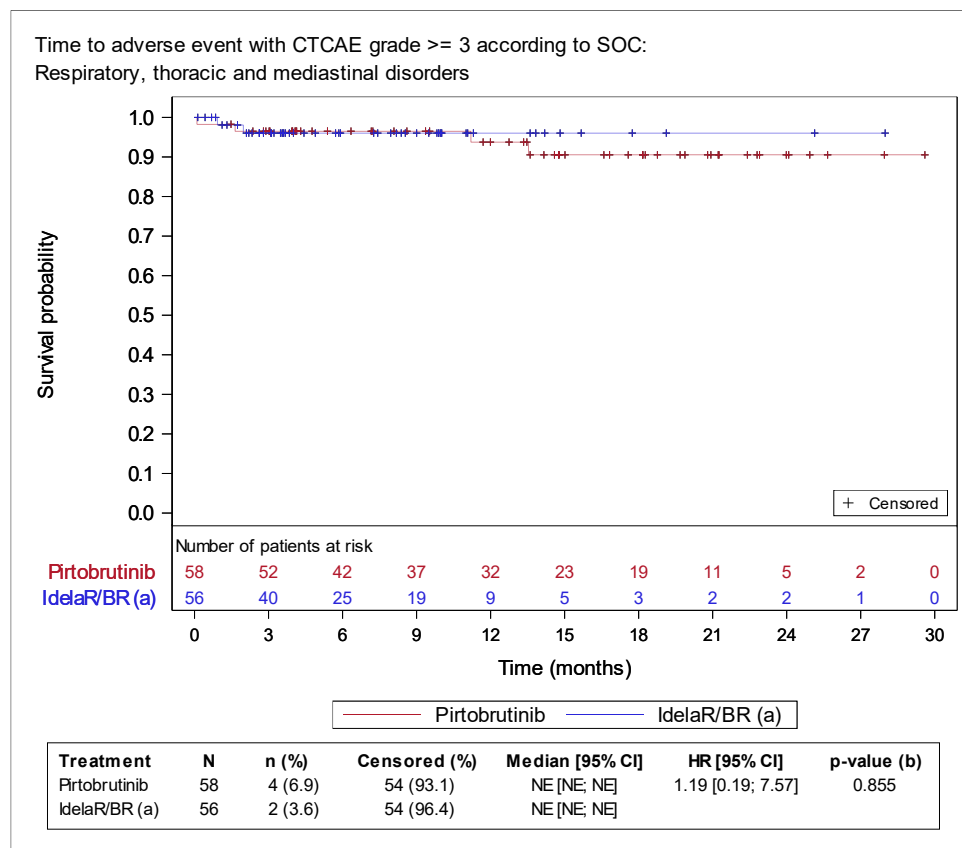
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb011_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 272: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

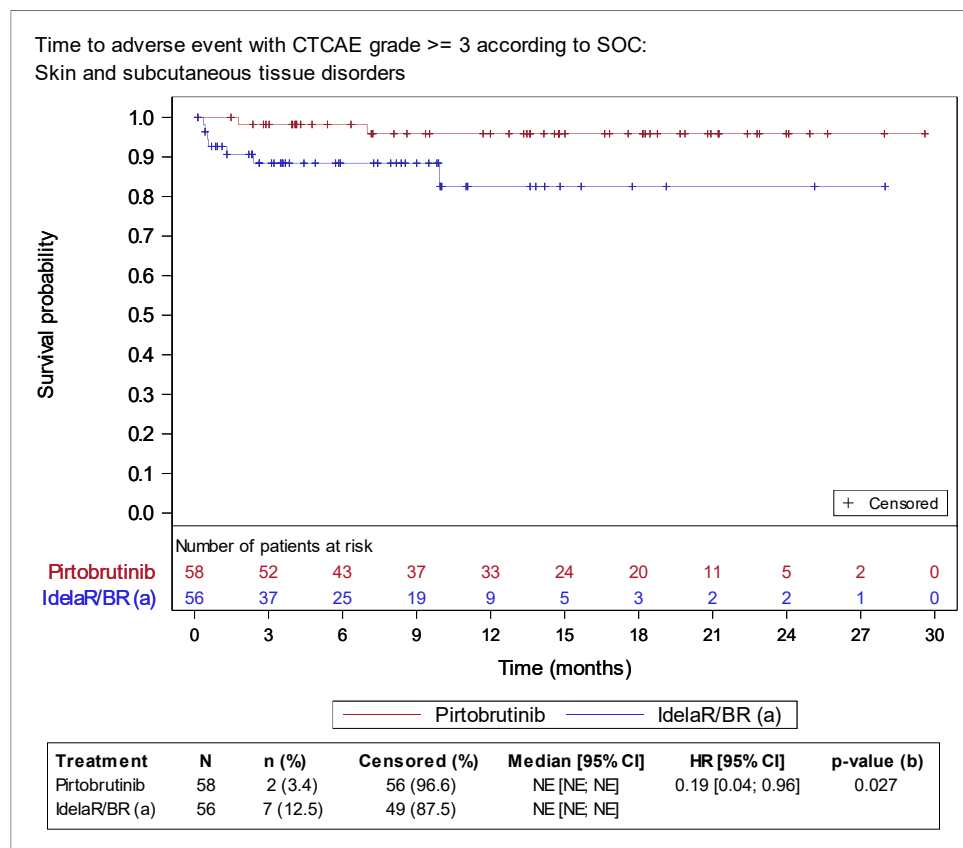
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb012_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 273: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

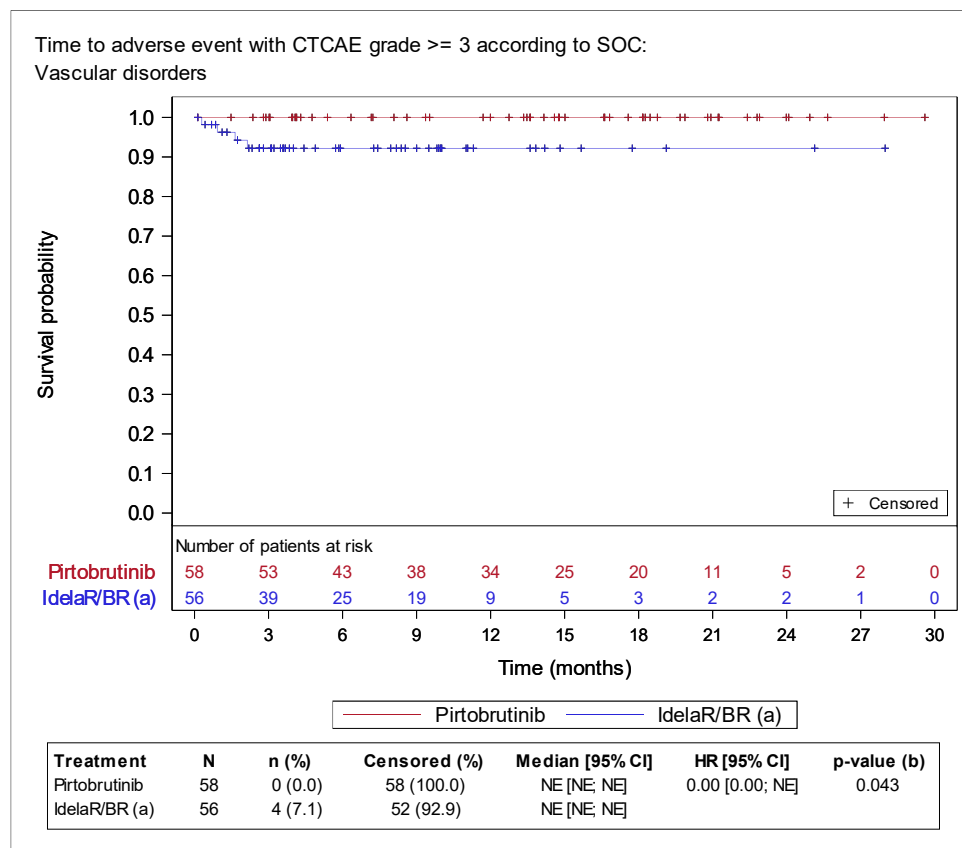
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb013_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 274: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Vascular disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spb014_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Anhang 4-G1.7.6: Subgruppenanalysen (UE nach SOC und PT)

Table 67: Interaction term results of the subgroup analysis for adverse events according to SOC/PT - study CLL-321, Safety subpopulation B

SOC/Preferred term	Subgroup														
	Age	Sex	Region	Rai stage	ECOG-PS	Prior lines of systemic therapies	Most recent prior anticancer therapy including BTKi	Reason for discontinuation most recent prior BTKi	Bulky disease	Beta2 microglobulin	17p deletion presence	11q deletion presence	Complex karyotype	TP53 mutation	Intended comparator
Time to first occurrence of adverse event															
Infections and infestations															
COVID-19	0,991	0,288	0,189	0,174	0,912	0,826	0,992	1,000	0,197	0,022	0,928	0,379	1,000	0,778	NE
Bronchitis	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
General disorders and administration site conditions	0,726	0,870	0,682	0,132	0,725	0,487	0,997	0,222	0,503	0,928	0,657	0,169	0,322	0,221	NE
Pyrexia	0,354	0,427	0,222	0,120	0,502	0,889	0,752	0,394	0,344	0,991	0,735	0,560	NE	0,801	NE
Gastrointestinal disorders	0,614	0,393	0,957	0,405	0,828	0,405	0,209	0,068	0,617	0,683	0,925	0,045	0,729	0,499	NE
Abdominal pain	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Injury, poisoning and procedural complications															
Infusion related reaction	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Metabolism and nutrition disorders	0,989	0,216	0,660	0,487	0,077	0,920	0,989	0,921	0,257	0,799	0,928	0,636	0,327	0,962	NE
Investigations	0,299	0,996	0,954	0,299	0,927	0,425	0,981	0,267	0,792	0,432	0,776	0,846	0,701	0,196	NE
Neutrophil count decreased	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0,995	NE	NE	0,994	NE	NE	NE	NE	NE
Weight decreased	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0,993	1,000	NE	0,104	NE	1,000	NE	NE	NE
Platelet count decreased	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Renal and urinary disorders	0,994	NE	NE	NE	NE	0,892	0,993	1,000	NE	0,994	NE	1,000	NE	0,606	NE
Psychiatric disorders	NE	NE	NE	NE	NE	1,000	0,995	1,000	NE	1,000	NE	NE	NE	NE	NE
Time to first occurrence of serious adverse event															
Gastrointestinal disorders	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Diarrhoea	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/Preferred term	Subgroup														
	Age	Sex	Region	Rai stage	ECOG-PS	Prior lines of systemic therapies	Most recent prior anticancer therapy including BTKi	Reason for discontinuation most recent prior BTKi	Bulky disease	Beta2 microglobulin	17p deletion presence	11q deletion presence	Complex karyotype	TP53 mutation	Intended comparator
Injury, poisoning and procedural complications	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Renal and urinary disorders	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Time to first occurrence of adverse event with CTCAE grade ≥ 3															
Investigations	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1,000	NE	0,568	0,992	NE	NE	NE	NE	NE
Skin and subcutaneous tissue disorders	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Gastrointestinal disorders	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Diarrhoea	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Metabolism and nutrition disorders	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Hepatobiliary disorders	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Renal and urinary disorders	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Vascular disorders	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. Only endpoints with p-value <0.05 in main model are taken into account. The interaction test is only performed if each subgroup category comprises at least 10 patients and at least 10 events have occurred in one of the subgroup categories. The table shows p-values of the interaction term of subgroup factor and treatment group from the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.															

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_interact_aespt_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_interact_aespt_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:20

Table 98: Interacting Subgroups: Time to adverse event according to PT: Infections and infestations/COVID-19 - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,022)					
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [7,39; NE]	3/17 (17,6)	NE [4,83; NE]	2,20 [0,35; 13,74] 0,387
> 3,5 mg/L	6/46 (13,0)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	NE [7,98; NE]	0,15 [0,04; 0,55] 0,002
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

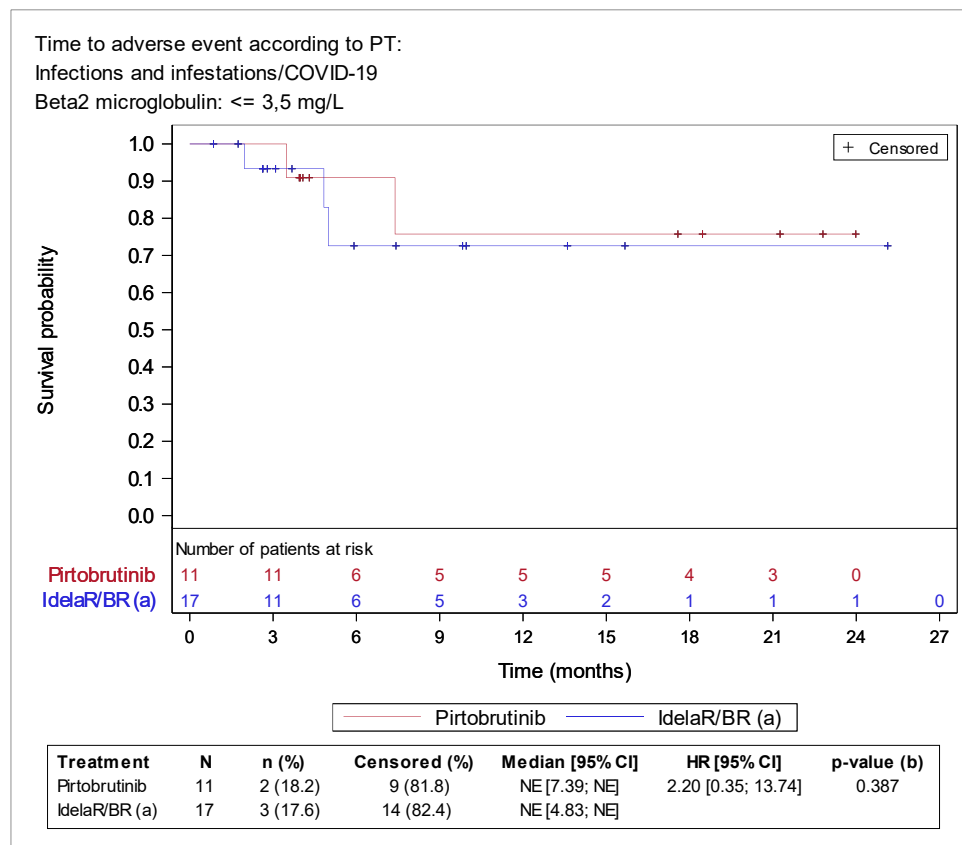
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppb005_sub_safb_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Figure 98.1: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Infections and infestations/COVID-19, subgroup analysis for Beta2 microglobulin: $\leq 3,5$ mg/L - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

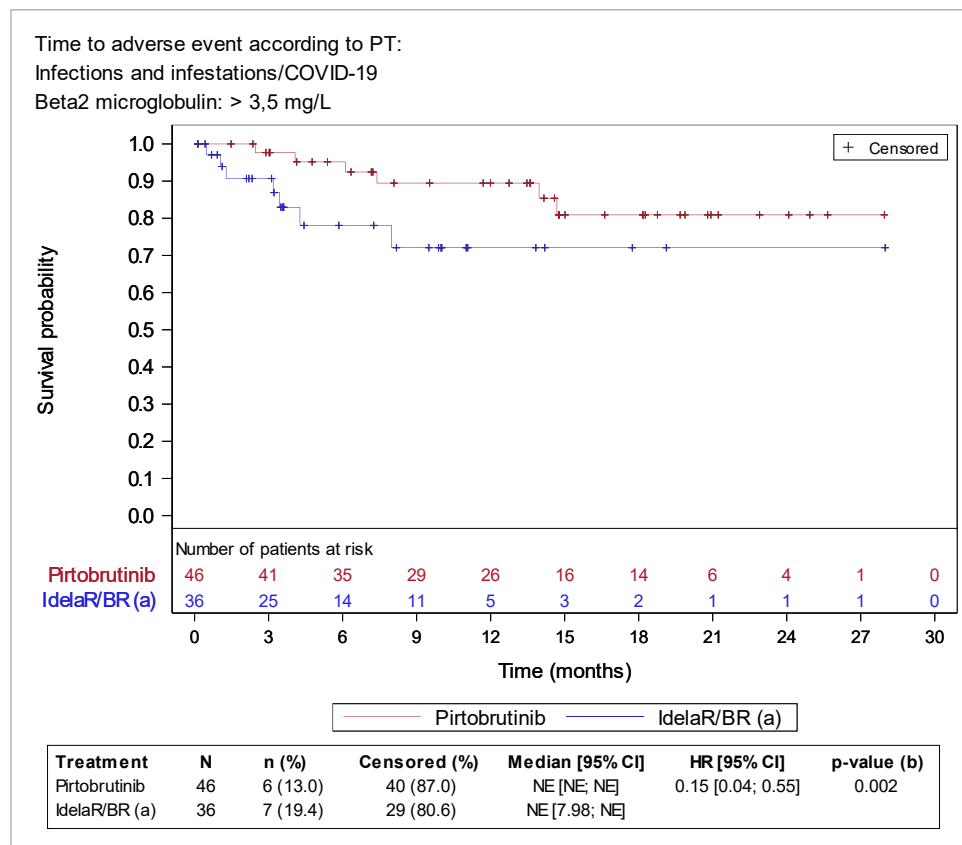
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb005_sub_b2micg1_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 98.2: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Infections and infestations/COVID-19, subgroup analysis for Beta2 microglobulin: > 3,5 mg/L - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppb005_sub_b2micg2_safb.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Table 99: Interacting Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,045)					
Yes	6/10 (60,0)	9,5 [0,99; NE]	9/9 (100,0)	0,9 [0,10; 1,94]	0,10 [0,02; 0,46] <0,001
No	17/45 (37,8)	18,7 [16,43; NE]	22/44 (50,0)	7,2 [4,21; 14,49]	0,54 [0,27; 1,07] 0,071
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

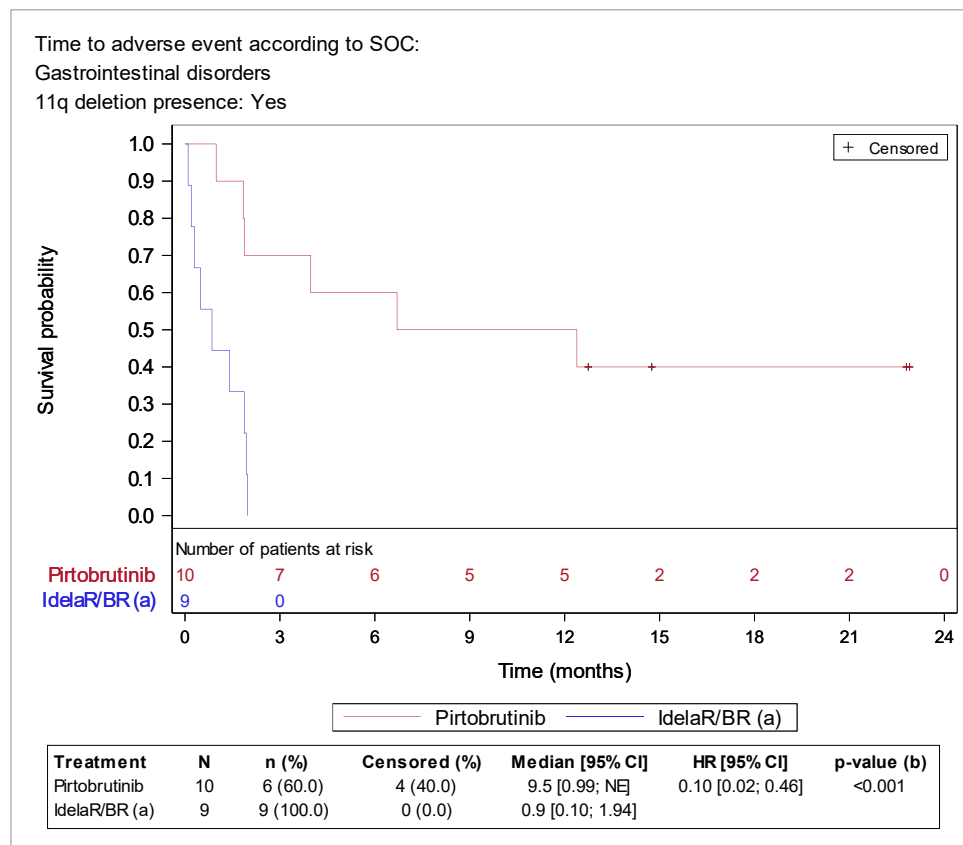
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespb004_sub_saftb_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Figure 99.1: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders, subgroup analysis for 11q deletion presence: Yes - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

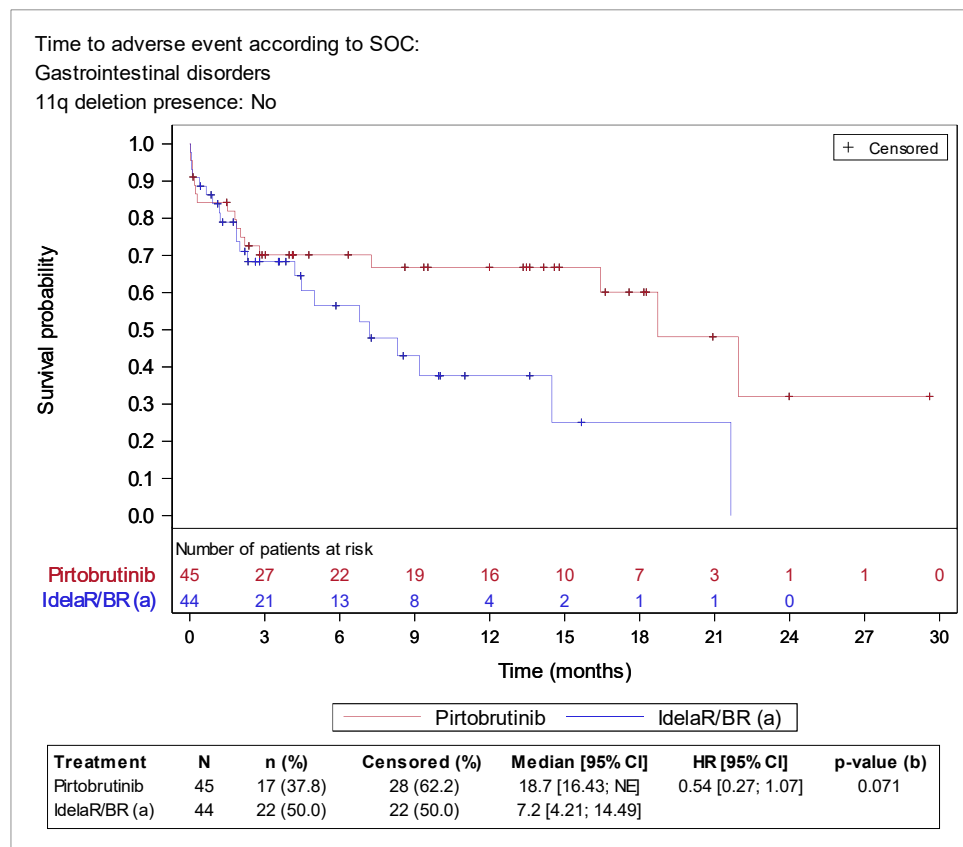
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb004_sub_q11dp1_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 99.2: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders, subgroup analysis for 11q deletion presence: No - study CLL-321, Safety subpopulation B



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespb004_sub_q11dp2_safb.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Table 147: Subgroups: Time to adverse event according to PT: Infections and infestations/COVID-19 - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,991)					
< 65 years	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]	4/23 (17,4)	NE [4,99; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,011
≥ 65 years	8/36 (22,2)	NE [14,69; NE]	7/33 (21,2)	NE [4,83; NE]	0,39 [0,13; 1,19] 0,083
Sex (p-value of the interaction term: 0,288)					
Male	6/42 (14,3)	NE [NE; NE]	9/38 (23,7)	NE [4,83; NE]	0,14 [0,04; 0,48] <0,001
Female	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	0,80 [0,11; 5,82] 0,828
Region (p-value of the interaction term: 0,189)					
Europe	4/39 (10,3)	NE [NE; NE]	8/34 (23,5)	NE [4,83; NE]	0,20 [0,06; 0,68] 0,005
Other	4/19 (21,1)	NE [13,96; NE]	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	0,44 [0,08; 2,39] 0,334
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,174)					
0-II	4/22 (18,2)	NE [13,96; NE]	2/26 (7,7)	NE [4,99; NE]	0,50 [0,09; 2,88] 0,415
III-IV	4/32 (12,5)	NE [NE; NE]	8/29 (27,6)	NE [4,83; NE]	0,21 [0,05; 0,79] 0,011
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,912)					
0	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	2/20 (10,0)	NE [NE; NE]	0,23 [0,03; 1,79] 0,133
1-2	6/35 (17,1)	NE [14,69; NE]	9/36 (25,0)	NE [4,99; NE]	0,30 [0,10; 0,89] 0,023
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,826)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [13,96; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,398
3	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,99; NE]	0,22 [0,01; 3,59] 0,247

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
≥ 4	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	9/38 (23,7)	NE [4,83; NE]	0,29 [0,09; 0,90] 0,024
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,992)					
Yes	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [4,83; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,083
No	8/50 (16,0)	NE [NE; NE]	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	0,34 [0,13; 0,90] 0,023
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Disease Progression	5/42 (11,9)	NE [NE; NE]	11/45 (24,4)	NE [4,99; NE]	0,26 [0,09; 0,76] 0,008
Toxicity	1/7 (14,3)	NE [6,11; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Other	2/9 (22,2)	NE [13,96; NE]	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,197)					
< 5 cm	3/31 (9,7)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [4,99; NE]	0,09 [0,02; 0,53] 0,002
≥ 5 cm	4/25 (16,0)	NE [14,69; NE]	6/31 (19,4)	NE [7,98; NE]	0,50 [0,14; 1,81] 0,283
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,928)					
Yes	6/20 (30,0)	NE [7,39; NE]	8/25 (32,0)	8,0 [3,45; NE]	0,40 [0,13; 1,20] 0,090
No	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	2/29 (6,9)	NE [NE; NE]	0,29 [0,02; 3,74] 0,322
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,379)					
Yes	1/10 (10,0)	NE [3,48; NE]	2/9 (22,2)	NE [1,05; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,103
No	7/45 (15,6)	NE [NE; NE]	8/44 (18,2)	NE [7,98; NE]	0,32 [0,11; 0,92] 0,026
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	4/27 (14,8)	NE [14,69; NE]	9/28 (32,1)	8,0 [3,45; NE]	0,18 [0,05; 0,61] 0,003

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
No	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,778)					
Yes	3/22 (13,6)	NE [13,96; NE]	3/15 (20,0)	NE [3,45; NE]	0,26 [0,05; 1,32] 0,082
No	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	7/38 (18,4)	NE [NE; NE]	0,32 [0,09; 1,14] 0,060
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppb005_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 148: Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Neutrophil count decreased - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,995)					
Yes	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [1,61; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
No	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	8/48 (16,7)	NE [NE; NE]	0,21 [0,04; 0,99] 0,030
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,994)					
≤ 3,5 mg/L	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	1/17 (5,9)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,579
> 3,5 mg/L	2/46 (4,3)	NE [NE; NE]	8/36 (22,2)	NE [NE; NE]	0,18 [0,04; 0,87] 0,018
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppb016_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 149: Subgroups: Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Pyrexia - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,354)					
< 65 years	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4)	NE [3,65; NE]	0,20 [0,04; 1,07] 0,042
≥ 65 years	6/36 (16,7)	NE [16,82; NE]	8/33 (24,2)	NE [6,80; NE]	0,31 [0,09; 1,04] 0,045
Sex (p-value of the interaction term: 0,427)					
Male	6/42 (14,3)	NE [NE; NE]	12/38 (31,6)	NE [6,80; NE]	0,26 [0,09; 0,76] 0,008
Female	2/16 (12,5)	NE [11,07; NE]	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	0,22 [0,02; 2,35] 0,179
Region (p-value of the interaction term: 0,222)					
Europe	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	12/34 (35,3)	NE [3,65; NE]	0,24 [0,08; 0,70] 0,005
Other	3/19 (15,8)	NE [16,82; NE]	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	0,37 [0,04; 3,67] 0,381
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,120)					
0-II	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]	9/26 (34,6)	NE [2,76; NE]	0,10 [0,01; 0,77] 0,006
III-IV	6/32 (18,8)	NE [NE; NE]	6/29 (20,7)	NE [7,75; NE]	0,52 [0,15; 1,81] 0,299
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,502)					
0	2/23 (8,7)	NE [16,82; NE]	5/20 (25,0)	NE [3,65; NE]	0,11 [0,01; 1,04] 0,024
1-2	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	10/36 (27,8)	NE [6,80; NE]	0,40 [0,14; 1,17] 0,085
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,889)					
1-2	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	3/12 (25,0)	NE [0,49; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,111
3	3/17 (17,6)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [1,87; NE]	1,04 [0,10; 10,61] 0,973

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
≥ 4	5/31 (16,1)	NE [16,82; NE]	11/38 (28,9)	NE [7,66; NE]	0,25 [0,07; 0,83] 0,016
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,752)					
Yes	1/8 (12,5)	NE [2,73; NE]	2/8 (25,0)	NE [0,03; NE]	0,44 [0,04; 4,95] 0,495
No	7/50 (14,0)	NE [NE; NE]	13/48 (27,1)	NE [7,66; NE]	0,27 [0,10; 0,76] 0,009
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,394)					
Disease Progression	5/42 (11,9)	NE [NE; NE]	12/45 (26,7)	NE [7,66; NE]	0,24 [0,07; 0,77] 0,010
Toxicity	3/7 (42,9)	NE [0,10; NE]	1/6 (16,7)	NE [0,49; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886
Other	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	2/5 (40,0)	NE [0,10; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,128
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,344)					
< 5 cm	6/31 (19,4)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [7,66; NE]	0,41 [0,10; 1,64] 0,196
≥ 5 cm	2/25 (8,0)	NE [NE; NE]	9/31 (29,0)	NE [6,80; NE]	0,19 [0,04; 0,92] 0,022
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,991)					
≤ 3,5 mg/L	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	4/17 (23,5)	NE [1,51; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,119
> 3,5 mg/L	8/46 (17,4)	NE [NE; NE]	10/36 (27,8)	NE [7,66; NE]	0,33 [0,11; 0,99] 0,039
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,735)					
Yes	3/20 (15,0)	NE [13,90; NE]	6/25 (24,0)	NE [6,80; NE]	0,28 [0,06; 1,27] 0,086
No	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	9/29 (31,0)	NE [3,65; NE]	0,36 [0,11; 1,21] 0,085
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,560)					
Yes	1/10 (10,0)	NE [3,25; NE]	3/9 (33,3)	NE [0,92; NE]	0,19 [0,02; 1,87] 0,114

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
No	7/45 (15,6)	NE [NE; NE]	12/44 (27,3)	NE [7,66; NE]	0,32 [0,11; 0,91] 0,025
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,801)					
Yes	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	4/15 (26,7)	NE [1,51; NE]	0,40 [0,08; 1,95] 0,248
No	5/31 (16,1)	NE [16,82; NE]	11/38 (28,9)	NE [7,66; NE]	0,26 [0,07; 0,93] 0,025
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppb020_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 150: Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Weight decreased - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,993)					
Yes	1/8 (12,5)	NE [5,49; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
No	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	10/48 (20,8)	22,0 [13,24; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Disease Progression	1/42 (2,4)	NE [NE; NE]	9/45 (20,0)	22,0 [22,01; NE]	0,10 [0,01; 0,77] 0,006
Toxicity	1/7 (14,3)	NE [16,59; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Other	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	1/5 (20,0)	13,2 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,046
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,104)					
≤ 3,5 mg/L	1/11 (9,1)	NE [5,49; NE]	1/17 (5,9)	NE [NE; NE]	1,10 [0,06; 19,88] 0,951
> 3,5 mg/L	1/46 (2,2)	NE [NE; NE]	9/36 (25,0)	22,0 [13,24; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
No	2/45 (4,4)	NE [NE; NE]	10/44 (22,7)	22,0 [13,24; NE]	0,08 [0,01; 0,62] 0,002
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppb024_sub_saifb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 151: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,614)					
< 65 years	8/22 (36,4)	18,7 [2,79; NE]	12/23 (52,2)	8,3 [1,41; NE]	0,53 [0,21; 1,37] 0,184
≥ 65 years	17/36 (47,2)	16,4 [2,04; NE]	19/33 (57,6)	5,0 [1,94; 9,20]	0,59 [0,30; 1,16] 0,120
Sex (p-value of the interaction term: 0,393)					
Male	17/42 (40,5)	18,7 [7,26; NE]	22/38 (57,9)	4,5 [1,87; 8,31]	0,41 [0,21; 0,82] 0,009
Female	8/16 (50,0)	12,4 [0,30; NE]	9/18 (50,0)	21,7 [1,22; NE]	0,92 [0,35; 2,41] 0,858
Region (p-value of the interaction term: 0,957)					
Europe	13/39 (33,3)	NE [7,26; NE]	17/34 (50,0)	7,2 [4,21; NE]	0,57 [0,27; 1,19] 0,127
Other	12/19 (63,2)	12,4 [2,04; NE]	14/22 (63,6)	1,9 [0,49; NE]	0,53 [0,22; 1,26] 0,142
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,405)					
0-II	8/22 (36,4)	21,9 [6,70; NE]	13/26 (50,0)	8,3 [1,41; NE]	0,36 [0,14; 0,94] 0,031
III-IV	15/32 (46,9)	16,4 [1,87; NE]	18/29 (62,1)	5,0 [1,97; 9,20]	0,60 [0,29; 1,22] 0,154
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,828)					
0	12/23 (52,2)	12,4 [1,84; NE]	12/20 (60,0)	4,2 [0,92; NE]	0,60 [0,26; 1,40] 0,232
1-2	13/35 (37,1)	21,9 [3,98; NE]	19/36 (52,8)	6,8 [1,97; NE]	0,47 [0,22; 1,00] 0,043
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,405)					
1-2	4/10 (40,0)	NE [0,03; NE]	4/12 (33,3)	NE [1,22; NE]	1,28 [0,32; 5,16] 0,726
3	6/17 (35,3)	NE [2,04; NE]	4/6 (66,7)	1,9 [0,39; NE]	0,22 [0,05; 1,02] 0,042

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
≥ 4	15/31 (48,4)	16,4 [2,20; NE]	23/38 (60,5)	5,0 [1,87; 9,20]	0,51 [0,25; 1,03] 0,056
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,209)					
Yes	2/8 (25,0)	18,7 [2,20; NE]	5/8 (62,5)	4,5 [0,03; NE]	0,15 [0,02; 1,31] 0,051
No	23/50 (46,0)	16,4 [2,79; NE]	26/48 (54,2)	7,2 [1,94; 14,49]	0,64 [0,36; 1,15] 0,136
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,068)					
Disease Progression	18/42 (42,9)	18,7 [2,79; NE]	26/45 (57,8)	5,0 [1,94; 9,20]	0,57 [0,30; 1,07] 0,077
Toxicity	6/7 (85,7)	4,0 [0,10; 16,43]	2/6 (33,3)	NE [0,85; NE]	1,78 [0,32; 9,89] 0,505
Other	1/9 (11,1)	NE [1,87; NE]	3/5 (60,0)	2,0 [0,20; NE]	0,16 [0,02; 1,68] 0,089
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,617)					
< 5 cm	15/31 (48,4)	16,4 [2,20; NE]	16/23 (69,6)	2,3 [1,41; 14,49]	0,48 [0,23; 1,00] 0,045
≥ 5 cm	9/25 (36,0)	21,9 [6,70; NE]	15/31 (48,4)	6,8 [1,87; NE]	0,64 [0,27; 1,52] 0,308
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,683)					
≤ 3,5 mg/L	6/11 (54,5)	12,4 [0,23; NE]	8/17 (47,1)	5,0 [1,87; NE]	0,93 [0,29; 2,96] 0,904
> 3,5 mg/L	19/46 (41,3)	18,7 [3,98; NE]	22/36 (61,1)	2,3 [1,18; 14,49]	0,52 [0,27; 1,01] 0,051
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,925)					
Yes	7/20 (35,0)	16,4 [2,04; NE]	11/25 (44,0)	6,8 [1,94; NE]	0,57 [0,21; 1,55] 0,258
No	16/35 (45,7)	18,7 [2,79; NE]	20/29 (69,0)	2,3 [1,22; 9,20]	0,50 [0,25; 1,02] 0,052
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 0,729)					
Yes	12/27 (44,4)	18,7 [6,70; NE]	18/28 (64,3)	4,2 [1,87; 6,80]	0,35 [0,15; 0,79] 0,008

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
No	4/12 (33,3)	NE [1,87; NE]	6/12 (50,0)	14,5 [0,39; NE]	0,51 [0,14; 1,84] 0,291
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,499)					
Yes	9/22 (40,9)	18,7 [2,20; NE]	8/15 (53,3)	6,8 [1,41; NE]	0,55 [0,20; 1,49] 0,235
No	13/31 (41,9)	21,9 [3,98; NE]	23/38 (60,5)	4,5 [1,22; 9,20]	0,41 [0,20; 0,85] 0,013
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespb004_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 152: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,726)					
< 65 years	8/22 (36,4)	NE [1,77; NE]	11/23 (47,8)	5,1 [1,22; NE]	0,61 [0,24; 1,55] 0,303
≥ 65 years	18/36 (50,0)	13,9 [3,65; NE]	19/33 (57,6)	4,7 [1,87; 13,24]	0,56 [0,29; 1,11] 0,094
Sex (p-value of the interaction term: 0,870)					
Male	20/42 (47,6)	13,9 [2,73; NE]	22/38 (57,9)	5,1 [1,87; 9,92]	0,55 [0,29; 1,04] 0,063
Female	6/16 (37,5)	NE [6,47; NE]	8/18 (44,4)	NE [0,99; NE]	0,59 [0,19; 1,84] 0,356
Region (p-value of the interaction term: 0,682)					
Europe	18/39 (46,2)	11,1 [3,25; NE]	18/34 (52,9)	4,7 [1,84; 9,92]	0,64 [0,33; 1,24] 0,183
Other	8/19 (42,1)	NE [1,97; NE]	12/22 (54,5)	5,1 [0,92; NE]	0,42 [0,15; 1,16] 0,085
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,132)					
0-II	8/22 (36,4)	NE [6,47; NE]	15/26 (57,7)	3,6 [1,51; 7,66]	0,32 [0,13; 0,81] 0,012
III-IV	15/32 (46,9)	13,9 [3,25; NE]	14/29 (48,3)	9,9 [4,67; 17,51]	0,74 [0,34; 1,61] 0,445
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,725)					
0	10/23 (43,5)	NE [4,44; NE]	11/20 (55,0)	4,7 [1,22; NE]	0,43 [0,17; 1,11] 0,074
1-2	16/35 (45,7)	13,9 [2,73; NE]	19/36 (52,8)	6,8 [1,84; 13,24]	0,67 [0,34; 1,34] 0,255
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,487)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [0,76; NE]	6/12 (50,0)	13,2 [0,49; NE]	0,28 [0,06; 1,41] 0,100
3	11/17 (64,7)	2,7 [0,26; NE]	4/6 (66,7)	1,9 [0,03; NE]	0,83 [0,26; 2,69] 0,770

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
≥ 4	13/31 (41,9)	16,8 [3,65; NE]	20/38 (52,6)	4,7 [2,76; 9,92]	0,49 [0,23; 1,04] 0,060
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,997)					
Yes	3/8 (37,5)	NE [0,26; NE]	3/8 (37,5)	NE [0,03; NE]	0,66 [0,13; 3,43] 0,620
No	23/50 (46,0)	16,8 [4,44; NE]	27/48 (56,3)	4,7 [2,76; 13,24]	0,56 [0,31; 1,01] 0,050
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,222)					
Disease Progression	19/42 (45,2)	16,8 [3,65; NE]	25/45 (55,6)	4,7 [2,76; 9,92]	0,58 [0,31; 1,08] 0,082
Toxicity	5/7 (71,4)	4,4 [0,10; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,49; NE]	0,88 [0,12; 6,36] 0,896
Other	2/9 (22,2)	NE [0,03; NE]	3/5 (60,0)	13,2 [0,10; NE]	0,25 [0,04; 1,62] 0,123
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,503)					
< 5 cm	16/31 (51,6)	16,8 [2,73; NE]	16/23 (69,6)	4,4 [0,99; 9,92]	0,41 [0,20; 0,88] 0,019
≥ 5 cm	9/25 (36,0)	NE [3,65; NE]	13/31 (41,9)	6,8 [2,76; NE]	0,75 [0,32; 1,77] 0,506
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,928)					
≤ 3,5 mg/L	4/11 (36,4)	NE [0,23; NE]	7/17 (41,2)	NE [0,36; NE]	1,02 [0,27; 3,80] 0,954
> 3,5 mg/L	22/46 (47,8)	16,8 [4,44; NE]	22/36 (61,1)	4,4 [2,00; 9,92]	0,55 [0,29; 1,05] 0,067
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,657)					
Yes	11/20 (55,0)	11,1 [0,33; NE]	14/25 (56,0)	4,7 [0,53; 9,92]	0,70 [0,30; 1,60] 0,397
No	15/35 (42,9)	NE [3,25; NE]	15/29 (51,7)	7,7 [2,76; NE]	0,81 [0,39; 1,72] 0,593
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,169)					
Yes	4/10 (40,0)	NE [0,49; NE]	7/9 (77,8)	1,9 [0,30; 4,24]	0,30 [0,08; 1,19] 0,071

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
No	22/45 (48,9)	13,9 [3,65; NE]	22/44 (50,0)	7,7 [3,65; 17,51]	0,71 [0,38; 1,32] 0,280
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 0,322)					
Yes	11/27 (40,7)	NE [4,44; NE]	14/28 (50,0)	4,4 [2,00; NE]	0,49 [0,21; 1,13] 0,090
No	7/12 (58,3)	7,2 [0,99; NE]	6/12 (50,0)	7,7 [0,92; NE]	0,69 [0,20; 2,37] 0,554
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,221)					
Yes	7/22 (31,8)	NE [2,73; NE]	9/15 (60,0)	6,8 [0,46; 13,24]	0,37 [0,13; 1,04] 0,051
No	16/31 (51,6)	13,9 [2,69; NE]	20/38 (52,6)	4,4 [1,87; NE]	0,70 [0,35; 1,40] 0,309
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespb005_sub_saftb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:21

Table 153: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Investigations - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,299)					
< 65 years	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	11/23 (47,8)	3,7 [0,95; NE]	0,18 [0,05; 0,66] 0,004
≥ 65 years	8/36 (22,2)	NE [13,73; NE]	14/33 (42,4)	5,1 [2,79; NE]	0,25 [0,10; 0,65] 0,003
Sex (p-value of the interaction term: 0,996)					
Male	8/42 (19,0)	NE [16,59; NE]	16/38 (42,1)	5,1 [3,25; NE]	0,20 [0,08; 0,51] <0,001
Female	3/16 (18,8)	NE [5,49; NE]	9/18 (50,0)	5,1 [1,18; NE]	0,26 [0,07; 0,97] 0,032
Region (p-value of the interaction term: 0,954)					
Europe	6/39 (15,4)	NE [NE; NE]	13/34 (38,2)	NE [3,25; NE]	0,25 [0,09; 0,68] 0,003
Other	5/19 (26,3)	NE [6,28; NE]	12/22 (54,5)	3,8 [0,95; NE]	0,19 [0,06; 0,64] 0,004
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,299)					
0-II	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	12/26 (46,2)	3,7 [1,87; NE]	0,12 [0,03; 0,53] 0,001
III-IV	8/32 (25,0)	NE [13,73; NE]	13/29 (44,8)	5,1 [2,79; NE]	0,27 [0,10; 0,73] 0,006
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,927)					
0	5/23 (21,7)	NE [13,73; NE]	10/20 (50,0)	4,7 [1,18; NE]	0,16 [0,04; 0,60] 0,002
1-2	6/35 (17,1)	NE [16,59; NE]	15/36 (41,7)	13,2 [2,79; NE]	0,24 [0,09; 0,68] 0,004
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,425)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [0,26; NE]	4/12 (33,3)	13,2 [1,18; NE]	0,55 [0,10; 3,06] 0,488
3	4/17 (23,5)	NE [11,10; NE]	5/6 (83,3)	2,0 [0,10; NE]	0,11 [0,02; 0,58] 0,002

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
≥ 4	5/31 (16,1)	NE [16,59; NE]	16/38 (42,1)	5,1 [3,25; NE]	0,21 [0,07; 0,62] 0,002
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,981)					
Yes	1/8 (12,5)	NE [5,49; NE]	2/8 (25,0)	NE [0,07; NE]	0,51 [0,05; 5,66] 0,574
No	10/50 (20,0)	NE [NE; NE]	23/48 (47,9)	5,1 [3,25; NE]	0,21 [0,10; 0,47] <0,001
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,267)					
Disease Progression	5/42 (11,9)	NE [NE; NE]	20/45 (44,4)	5,1 [2,79; NE]	0,19 [0,07; 0,52] <0,001
Toxicity	3/7 (42,9)	NE [3,71; NE]	1/6 (16,7)	NE [3,84; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Other	3/9 (33,3)	NE [3,94; NE]	4/5 (80,0)	1,3 [0,10; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,002
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,792)					
< 5 cm	6/31 (19,4)	NE [16,59; NE]	10/23 (43,5)	5,1 [2,79; NE]	0,19 [0,06; 0,59] 0,002
≥ 5 cm	5/25 (20,0)	NE [NE; NE]	15/31 (48,4)	4,7 [1,87; NE]	0,31 [0,11; 0,87] 0,019
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,432)					
≤ 3,5 mg/L	2/11 (18,2)	NE [5,49; NE]	5/17 (29,4)	NE [2,79; NE]	0,54 [0,10; 2,97] 0,487
> 3,5 mg/L	9/46 (19,6)	NE [16,59; NE]	20/36 (55,6)	4,7 [1,35; NE]	0,18 [0,07; 0,43] <0,001
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,776)					
Yes	4/20 (20,0)	NE [16,59; NE]	10/25 (40,0)	4,7 [2,79; NE]	0,18 [0,05; 0,69] 0,006
No	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	15/29 (51,7)	5,1 [2,00; NE]	0,20 [0,07; 0,58] 0,001
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,846)					
Yes	3/10 (30,0)	NE [0,30; NE]	6/9 (66,7)	2,8 [0,03; NE]	0,18 [0,03; 0,91] 0,021

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
No	7/45 (15,6)	NE [NE; NE]	18/44 (40,9)	13,2 [3,25; NE]	0,19 [0,07; 0,50] <0,001
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 0,701)					
Yes	4/27 (14,8)	NE [16,59; NE]	12/28 (42,9)	5,1 [2,00; NE]	0,14 [0,04; 0,52] <0,001
No	2/12 (16,7)	NE [3,94; NE]	6/12 (50,0)	5,1 [0,95; NE]	0,18 [0,02; 1,54] 0,080
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,196)					
Yes	6/22 (27,3)	NE [5,49; NE]	6/15 (40,0)	13,2 [1,18; NE]	0,45 [0,13; 1,55] 0,208
No	5/31 (16,1)	NE [16,59; NE]	18/38 (47,4)	5,1 [3,25; NE]	0,09 [0,02; 0,41] <0,001
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespb008_sub_saftb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:21

Table 154: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Metabolism and nutrition disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,989)					
< 65 years	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1)	NE [5,49; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,009
≥ 65 years	13/36 (36,1)	NE [7,10; NE]	17/33 (51,5)	2,8 [1,18; NE]	0,34 [0,15; 0,74] 0,005
Sex (p-value of the interaction term: 0,216)					
Male	9/42 (21,4)	NE [NE; NE]	18/38 (47,4)	9,2 [1,18; NE]	0,23 [0,10; 0,55] <0,001
Female	4/16 (25,0)	NE [5,42; NE]	5/18 (27,8)	NE [2,79; NE]	0,58 [0,15; 2,32] 0,439
Region (p-value of the interaction term: 0,660)					
Europe	8/39 (20,5)	NE [NE; NE]	14/34 (41,2)	9,2 [1,87; NE]	0,29 [0,12; 0,73] 0,005
Other	5/19 (26,3)	NE [7,10; NE]	9/22 (40,9)	NE [1,18; NE]	0,40 [0,13; 1,24] 0,104
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,487)					
0-II	4/22 (18,2)	NE [NE; NE]	7/26 (26,9)	NE [5,49; NE]	0,46 [0,13; 1,60] 0,209
III-IV	8/32 (25,0)	NE [13,04; NE]	16/29 (55,2)	2,3 [0,99; NE]	0,23 [0,09; 0,57] <0,001
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,077)					
0	6/23 (26,1)	NE [8,08; NE]	4/20 (20,0)	NE [NE; NE]	0,88 [0,22; 3,45] 0,865
1-2	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	19/36 (52,8)	2,8 [1,18; NE]	0,21 [0,08; 0,51] <0,001
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,920)					
1-2	2/10 (20,0)	NE [1,87; NE]	4/12 (33,3)	NE [0,79; NE]	0,40 [0,07; 2,28] 0,289
3	3/17 (17,6)	NE [8,08; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,99; NE]	0,28 [0,04; 1,78] 0,153

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
≥ 4	8/31 (25,8)	NE [9,92; NE]	17/38 (44,7)	9,2 [2,00; NE]	0,32 [0,13; 0,78] 0,009
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,989)					
Yes	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	3/8 (37,5)	NE [0,07; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,022
No	13/50 (26,0)	NE [NE; NE]	20/48 (41,7)	NE [2,33; NE]	0,38 [0,19; 0,79] 0,007
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,921)					
Disease Progression	8/42 (19,0)	NE [NE; NE]	20/45 (44,4)	9,2 [1,87; NE]	0,26 [0,11; 0,61] 0,001
Toxicity	3/7 (42,9)	NE [0,99; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Other	2/9 (22,2)	NE [1,87; NE]	3/5 (60,0)	2,0 [0,07; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,017
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,257)					
< 5 cm	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	10/23 (43,5)	9,2 [1,02; NE]	0,21 [0,07; 0,66] 0,004
≥ 5 cm	8/25 (32,0)	NE [5,42; NE]	13/31 (41,9)	NE [1,41; NE]	0,47 [0,19; 1,17] 0,099
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,799)					
≤ 3,5 mg/L	1/11 (9,1)	NE [7,10; NE]	6/17 (35,3)	NE [0,99; NE]	0,28 [0,03; 2,49] 0,229
> 3,5 mg/L	12/46 (26,1)	NE [NE; NE]	17/36 (47,2)	9,2 [1,41; NE]	0,27 [0,12; 0,63] 0,001
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,928)					
Yes	5/20 (25,0)	NE [7,10; NE]	11/25 (44,0)	9,2 [1,18; NE]	0,33 [0,11; 0,97] 0,035
No	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	11/29 (37,9)	NE [2,04; NE]	0,34 [0,11; 1,01] 0,043
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,636)					
Yes	3/10 (30,0)	NE [0,99; NE]	4/9 (44,4)	5,5 [0,30; NE]	0,40 [0,07; 2,22] 0,280

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
No	9/45 (20,0)	NE [NE; NE]	17/44 (38,6)	NE [2,00; NE]	0,32 [0,14; 0,73] 0,005
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 0,327)					
Yes	8/27 (29,6)	NE [7,10; NE]	15/28 (53,6)	2,8 [1,02; NE]	0,28 [0,12; 0,69] 0,003
No	2/12 (16,7)	NE [5,42; NE]	2/12 (16,7)	NE [5,49; NE]	0,53 [0,05; 5,91] 0,601
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,962)					
Yes	5/22 (22,7)	NE [13,04; NE]	7/15 (46,7)	9,2 [1,02; NE]	0,31 [0,09; 1,06] 0,051
No	6/31 (19,4)	NE [NE; NE]	15/38 (39,5)	NE [1,87; NE]	0,30 [0,11; 0,84] 0,016
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespb009_sub_saftb_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:21

Table 155: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Psychiatric disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 1,000)					
1-2	1/10 (10,0)	NE [1,25; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
3	0/17 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
≥ 4	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	9/38 (23,7)	24,7 [24,74; NE]	0,12 [0,02; 0,98] 0,018
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,995)					
Yes	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [0,30; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264
No	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	8/48 (16,7)	24,7 [24,74; NE]	0,24 [0,05; 1,11] 0,047
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Disease Progression	2/42 (4,8)	NE [NE; NE]	9/45 (20,0)	24,7 [24,74; NE]	0,23 [0,05; 1,06] 0,038
Toxicity	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Other	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 1,000)					
≤ 3,5 mg/L	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	0/17 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
> 3,5 mg/L	2/46 (4,3)	NE [NE; NE]	9/36 (25,0)	24,7 [NE; NE]	0,14 [0,03; 0,68] 0,005
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespb013_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 156: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Renal and urinary disorders - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,994)					
< 65 years	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,116
≥ 65 years	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	7/33 (21,2)	24,5 [7,20; NE]	0,35 [0,10; 1,24] 0,091
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,892)					
1-2	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3)	NE [2,30; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264
3	1/17 (5,9)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [7,20; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,014
≥ 4	3/31 (9,7)	NE [NE; NE]	7/38 (18,4)	24,5 [24,51; NE]	0,37 [0,09; 1,49] 0,148
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,993)					
Yes	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	2/8 (25,0)	NE [0,07; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,161
No	4/50 (8,0)	NE [NE; NE]	7/48 (14,6)	24,5 [24,51; NE]	0,38 [0,11; 1,32] 0,115
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Disease Progression	2/42 (4,8)	NE [NE; NE]	8/45 (17,8)	24,5 [24,51; NE]	0,22 [0,05; 1,02] 0,034
Toxicity	2/7 (28,6)	NE [7,26; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Other	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	1/5 (20,0)	NE [2,30; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,994)					
≤ 3,5 mg/L	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,174
> 3,5 mg/L	4/46 (8,7)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	24,5 [NE; NE]	0,26 [0,07; 0,97] 0,034
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 1,000)					

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Yes	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
No	3/45 (6,7)	NE [NE; NE]	9/44 (20,5)	24,5 [NE; NE]	0,23 [0,06; 0,85] 0,017
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,606)					
Yes	1/22 (4,5)	NE [NE; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	0,52 [0,03; 9,62] 0,654
No	2/31 (6,5)	NE [NE; NE]	8/38 (21,1)	24,5 [NE; NE]	0,23 [0,05; 1,08] 0,043
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespb014_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:21

Table 157: Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Investigations - study CLL-321, Safety subpopulation B

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
No	5/50 (10,0)	NE [NE; NE]	9/48 (18,8)	NE [NE; NE]	0,32 [0,10; 1,02] 0,044
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,568)					
< 5 cm	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	0,11 [0,01; 1,54] 0,066
≥ 5 cm	4/25 (16,0)	NE [11,56; NE]	7/31 (22,6)	NE [9,43; NE]	0,50 [0,14; 1,75] 0,272
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,992)					
≤ 3,5 mg/L	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	2/17 (11,8)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,370
> 3,5 mg/L	5/46 (10,9)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4)	NE [9,43; NE]	0,36 [0,10; 1,22] 0,090
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_gr3spb008_sub_safb_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:21

Anhang 4-G1.8: Ergänzende Darstellung zu Todesfällen

Table 13: Summary of all deaths (including crossover period) - Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

		Arm A	Arm B		
		Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
All Deaths	Total	26 (44.8)	19 (33.9)	14 (31.8)	5 (41.7)
Deaths on therapy	Total	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
Reasons for death	Adverse events	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	Cardiac failure	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	Adverse events related to study treatment	0	0	0	0
Deaths within 30 days of last dose of study drug	Total	7 (12.1)	9 (16.1)	6 (13.6)	3 (25.0)
Reasons for death	Adverse events	7 (12.1)	7 (12.5)	4 (9.1)	3 (25.0)
	COVID-19	2 (3.4)	0	0	0
	COVID-19 pneumonia	2 (3.4)	0	0	0
	Cardiac arrest	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
	Haematoma	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	Multiple organ dysfunction syndrome	1 (1.7)	0	0	0
	Pneumonia	0	3 (5.4)	2 (4.5)	1 (8.3)
	Pneumonia viral	1 (1.7)	0	0	0
	Pneumothorax traumatic	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	Respiratory failure	1 (1.7)	0	0	0
	Tumour compression	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
	Adverse events related to study treatment	0	0	0	0
	Disease Progression	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
Deaths within 31-60 days of last dose of study drug	Total	5 (8.6)	2 (3.6)	2 (4.5)	0
Reasons for death	Adverse events	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.3)	0

		Arm A	Arm B		
		Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
	COVID-19	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	Squamous cell carcinoma	1 (1.7)	0	0	0
	Adverse events related to study treatment	0	0	0	0
	Disease Progression	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	Other	1 (1.7)	0	0	0
Deaths on therapy or within 30 days of last dose of study drug	Total	7 (12.1)	10 (17.9)	7 (15.9)	3 (25.0)
Reasons for death	Adverse events	7 (12.1)	8 (14.3)	5 (11.4)	3 (25.0)
	Cardiac failure	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	COVID-19	2 (3.4)	0	0	0
	COVID-19 pneumonia	2 (3.4)	0	0	0
	Cardiac arrest	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
	Haematoma	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	Multiple organ dysfunction syndrome	1 (1.7)	0	0	0
	Pneumonia	0	3 (5.4)	2 (4.5)	1 (8.3)
	Pneumonia viral	1 (1.7)	0	0	0
	Pneumothorax traumatic	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	Respiratory failure	1 (1.7)	0	0	0
	Tumour compression	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
	Adverse events related to study treatment	0	0	0	0
	Disease Progression	0	2 (3.6)	2 (4.5)	0
Deaths on therapy or within 60 days of last dose of study drug	Total	12 (20.7)	12 (21.4)	9 (20.5)	3 (25.0)
Reasons for death	Adverse events	8 (13.8)	9 (16.1)	6 (13.6)	3 (25.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Arm A	Arm B		
		Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
	Cardiac failure	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	COVID-19	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	COVID-19 pneumonia	2 (3.4)	0	0	0
	Cardiac arrest	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
	Haematoma	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	Multiple organ dysfunction syndrome	1 (1.7)	0	0	0
	Pneumonia	0	3 (5.4)	2 (4.5)	1 (8.3)
	Pneumonia viral	1 (1.7)	0	0	0
	Pneumothorax traumatic	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	Respiratory failure	1 (1.7)	0	0	0
	Tumour compression	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
	Squamous cell carcinoma	1 (1.7)	0	0	0
	Adverse events related to study treatment	0	0	0	0
	Disease Progression	3 (5.2)	3 (5.4)	3 (6.8)	0
	Other	1 (1.7)	0	0	0
Deaths after 30 days of last dose of study drug	Total	19 (32.8)	9 (16.1)	7 (15.9)	2 (16.7)
Reasons for death	Adverse events	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (2.3)	1 (8.3)
	COVID-19	0	1 (1.8)	1 (2.3)	0
	COVID-19 pneumonia	0	1 (1.8)	0	1 (8.3)
	Squamous cell carcinoma	1 (1.7)	0	0	0
	Pneumonia influenzal	1 (1.7)	0	0	0
	Adverse events related to study treatment	0	0	0	0
	Disease Progression	15 (25.9)	5 (8.9)	5 (11.4)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Arm A	Arm B		
		Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)	IdelaR (N=44) n (%)	BendaR (N=12) n (%)
	Other	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (2.3)	1 (8.3)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects within category.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_dthreas_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_dthreas_safb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl_adds
21FEB2025 / 08:16

Table 14: Treatment-emergent adverse events leading to death - Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

SOC Preferred term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=56) n (%)
Treatment-emergent adverse events leading to death	8 (13.8)	7 (12.5)
Infections and infestations	5 (8.6)	3 (5.4)
COVID-19	2 (3.4)	1 (1.8)
COVID-19 pneumonia	2 (3.4)	0 (0.0)
Pneumonia viral	1 (1.7)	0 (0.0)
Pneumonia	0 (0.0)	2 (3.6)
General disorders and administration site conditions	1 (1.7)	0 (0.0)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (1.7)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.7)	1 (1.8)
Squamous cell carcinoma	1 (1.7)	0 (0.0)
Tumour compression	0 (0.0)	1 (1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.7)	0 (0.0)
Respiratory failure	1 (1.7)	0 (0.0)
Cardiac disorders	0 (0.0)	1 (1.8)
Cardiac arrest	0 (0.0)	1 (1.8)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	1 (1.8)
Pneumothorax traumatic	0 (0.0)	1 (1.8)
Vascular disorders	0 (0.0)	1 (1.8)
Haematoma	0 (0.0)	1 (1.8)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; SOC: system organ class.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aedthsm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aedth_safb.rtf

*Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adae
21FEB2025 / 08:14*

Table 15: Treatment-emergent adverse events leading to death - Crossover period - Crossover Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=23) n (%)
Treatment-emergent adverse events leading to death - Crossover period	2 (8.7)
Cardiac disorders	1 (4.3)
Cardiac failure	1 (4.3)
Infections and infestations	1 (4.3)
Pneumonia	1 (4.3)
Data Cutoff: 29AUG2024; Crossover Safety Analysis Set. Abbreviations: n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; SOC: system organ class.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aexsm_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_teaedthx_safxb.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adae
 21FEB2025 / 08:15

Table 16: Treatment-emergent adverse events - Crossover period - Crossover Safety subpopulation B - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=23) n (%)
Treatment-emergent adverse events - Crossover period	17 (73.9)
Infections and infestations	10 (43.5)
Pneumonia	5 (21.7)
Urinary tract infection	4 (17.4)
COVID-19	3 (13.0)
Cystitis	2 (8.7)
Pneumonia viral	2 (8.7)
Bronchitis	1 (4.3)
Candida infection	1 (4.3)
Clostridium difficile colitis	1 (4.3)
Escherichia urinary tract infection	1 (4.3)
Hepatitis B reactivation	1 (4.3)
Herpes simplex	1 (4.3)
Herpes zoster	1 (4.3)
Infection	1 (4.3)
Lower respiratory tract infection	1 (4.3)
Norovirus infection	1 (4.3)
Oral herpes	1 (4.3)
Pneumonia bacterial	1 (4.3)
Urinary tract infection bacterial	1 (4.3)
Blood and lymphatic system disorders	9 (39.1)
Anaemia	4 (17.4)
Neutropenia	4 (17.4)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=23) n (%)
Febrile neutropenia	1 (4.3)
Leukocytosis	1 (4.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (21.7)
Pain in extremity	4 (17.4)
Muscle haemorrhage	1 (4.3)
Muscle spasms	1 (4.3)
Muscular weakness	1 (4.3)
Sacral pain	1 (4.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (21.7)
Dyspnoea	2 (8.7)
Epistaxis	2 (8.7)
Bronchopneumopathy	1 (4.3)
Cough	1 (4.3)
Hypoxia	1 (4.3)
Pleural effusion	1 (4.3)
Sinus pain	1 (4.3)
Wheezing	1 (4.3)
Gastrointestinal disorders	4 (17.4)
Diarrhoea	2 (8.7)
Nausea	2 (8.7)
Abdominal pain	1 (4.3)
Gastroesophageal reflux disease	1 (4.3)
Incarcerated umbilical hernia	1 (4.3)
Oral blood blister	1 (4.3)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=23) n (%)
Cardiac disorders	3 (13.0)
Acute myocardial infarction	1 (4.3)
Cardiac failure	1 (4.3)
Cardiac tamponade	1 (4.3)
General disorders and administration site conditions	3 (13.0)
Pyrexia	2 (8.7)
Chills	1 (4.3)
Fatigue	1 (4.3)
Oedema	1 (4.3)
Oedema peripheral	1 (4.3)
Metabolism and nutrition disorders	3 (13.0)
Decreased appetite	1 (4.3)
Hyperlipidaemia	1 (4.3)
Hypokalaemia	1 (4.3)
Hyponatraemia	1 (4.3)
Hypophosphataemia	1 (4.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (13.0)
Petechiae	1 (4.3)
Purpura	1 (4.3)
Rash	1 (4.3)
Nervous system disorders	2 (8.7)
Headache	1 (4.3)
Radiculopathy	1 (4.3)
Syncope	1 (4.3)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=23) n (%)
Renal and urinary disorders	2 (8.7)
Acute kidney injury	1 (4.3)
Dysuria	1 (4.3)
Haematuria	1 (4.3)
Pollakiuria	1 (4.3)
Vascular disorders	2 (8.7)
Haematoma	1 (4.3)
Superficial vein thrombosis	1 (4.3)
Eye disorders	1 (4.3)
Conjunctival haemorrhage	1 (4.3)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (4.3)
Contusion	1 (4.3)
Wound	1 (4.3)
Investigations	1 (4.3)
Haptoglobin decreased	1 (4.3)
Procalcitonin increased	1 (4.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (4.3)
Basal cell carcinoma	1 (4.3)
Reproductive system and breast disorders	1 (4.3)
Vulval disorder	1 (4.3)
Data Cutoff: 29AUG2024; Crossover Safety Analysis Set. Abbreviations: n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; SOC: system organ class.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aexsm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_teaex_safxb.rtf

*Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adae
21FEB2025 / 08:15*

**Anhang 4-G2: Ergänzende Darstellung zu Population A (Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor);
Datenschnitt vom 29. August 2024**

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Demografische Baseline-Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	41 (69,49)	43 (75,44)	84 (72,41)
Weiblich	18 (30,51)	14 (24,56)	32 (27,59)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)			
Hispanisch oder Latino	3 (5,08)	1 (1,75)	4 (3,45)
Nicht Hispanisch oder Latino	53 (89,83)	55 (96,49)	108 (93,10)
Nicht berichtet	3 (5,08)	1 (1,75)	4 (3,45)
Nicht bekannt	0	0	0
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)			
Weiß/kaukasisch	44 (74,58)	43 (75,44)	87 (75,00)
Asiatisch	12 (20,34)	12 (21,05)	24 (20,69)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	2 (3,51)	2 (1,72)
Nicht berichtet	3 (5,08)	0	3 (2,59)
Nicht bekannt	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	11 (18,64)	18 (31,58)	29 (25,00)
Europa	36 (61,02)	27 (47,37)	63 (54,31)
Asien	12 (20,34)	12 (21,05)	24 (20,69)
Australien	0	0	0
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	66,88 (9,28)	67,44 (7,88)	67,16 (8,59)
Median (Min; Max)	65,00 (42,00; 82,00)	68,00 (45,00; 82,00)	67,00 (42,00; 82,00)
Alter (Kategorien), n (%)			
< 50 Jahre	2 (3,39)	2 (3,51)	4 (3,45)
50 bis < 65 Jahre	24 (40,68)	13 (22,81)	37 (31,90)
65 bis < 75 Jahre	17 (28,81)	33 (57,89)	50 (43,10)
75 bis < 85 Jahre	16 (27,12)	9 (15,79)	25 (21,55)
≥ 85 Jahre	0	0	0
Größe in cm			
Mittelwert (SD)	169,06 (8,57)	170,73 (10,08)	169,88 (9,34)
Median (Min; Max)	168,00 (152,00; 190,00)	172,00 (148,00; 194,00)	169,90 (148,00; 194,00)
Gewicht in kg			
Mittelwert (SD)	76,77 (14,84)	78,21 (15,61)	77,48 (15,18)
Median (Min; Max)	72,00 (50,50; 120,20)	76,00 (54,00; 126,00)	74,50 (50,50; 126,00)

Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Körperoberfläche in m²			
Mittelwert (SD)	1,89 (0,20)	1,92 (0,23)	1,91 (0,22)
Median (Min; Max)	1,87 (1,49; 2,47)	1,88 (1,51; 2,57)	1,88 (1,49; 2,57)
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika			
Histologie, n (%)			
CLL	53 (89,83)	50 (87,72)	103 (88,79)
SLL	6 (10,17)	7 (12,28)	13 (11,21)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	27 (45,76)	25 (43,86)	52 (44,83)
1	23 (38,98)	29 (50,88)	52 (44,83)
2	9 (15,25)	3 (5,26)	12 (10,34)
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn in Monaten			
Anzahl der Patienten	59	57	116
Mittelwert (SD)	105,53 (55,56)	105,30 (60,16)	105,42 (57,61)
Median (Min; Max)	96,95 (16,76; 254,62)	106,45 (8,05; 323,52)	100,85 (8,05; 323,52)
Rai-Stadium, n (%)			
0	5 (8,47)	6 (10,53)	11 (9,48)
I	13 (22,03)	15 (26,32)	28 (24,14)
II	18 (30,51)	12 (21,05)	30 (25,86)
III	5 (8,47)	8 (14,04)	13 (11,21)
IV	17 (28,81)	15 (26,32)	32 (27,59)
Fehlend	1 (1,69)	1 (1,75)	2 (1,72)
Bulky-Disease, n (%)			
< 5 cm	35 (59,32)	26 (45,61)	61 (52,59)
≥ 5 cm	22 (37,29)	26 (45,61)	48 (41,38)
Keine messbare Zielläsion bei Studienbeginn	2 (3,39)	5 (8,77)	7 (6,03)
Beta2-Microglobulin, n (%)			
≤ 3.5 mg/L	16 (27,12)	20 (35,09)	36 (31,03)
> 3.5 mg/L	41 (69,49)	37 (64,91)	78 (67,24)
Fehlend	2 (3,39)	0	2 (1,72)
Hochrisiko-Population, n (%)^b			
Ja	41 (69,49)	38 (66,67)	79 (68,10)
Nein	4 (6,78)	5 (8,77)	9 (7,76)
Nicht bekannt / Fehlend	14 (23,73)	14 (24,56)	28 (24,14)
Chromosomenanomalie del(17p), n (%)			
Ja	19 (32,20)	16 (28,07)	35 (30,17)
Nein	36 (61,02)	37 (64,91)	73 (62,93)

Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Nicht bekannt / Fehlend	4 (6,78)	4 (7,02)	8 (6,90)
Chromosomenanomalie del(11p), n (%)			
Ja	9 (15,25)	16 (28,07)	25 (21,55)
Nein	36 (61,02)	27 (47,37)	63 (54,31)
Nicht bekannt / Fehlend	14 (23,73)	14 (24,56)	28 (24,14)
IGHV-Status, n (%)			
Mutiert	5 (8,47)	11 (19,30)	16 (13,79)
Unmutiert	39 (66,10)	32 (56,14)	71 (61,21)
Nicht bekannt / Fehlend	15 (25,42)	14 (24,56)	29 (25,00)
TP53-Mutation, n (%)			
Mutiert	14 (23,73)	15 (26,32)	29 (25,00)
Unmutiert	30 (50,85)	26 (45,61)	56 (48,28)
Nicht bekannt / Fehlend	15 (25,42)	16 (28,07)	31 (26,72)
Chromosomenanomalie del(17p) und/oder TP53-Mutation, n (%)			
Ja	21 (35,59)	21 (36,84)	42 (36,21)
Nein	20 (33,90)	21 (36,84)	41 (35,34)
Nicht bekannt / Fehlend	18 (30,51)	15 (26,32)	33 (28,45)
Chromosomenanomalie del(17p) und TP53-Mutation, n (%)			
Ja	12 (20,34)	10 (17,54)	22 (18,97)
Nein	46 (77,97)	42 (73,68)	88 (75,86)
Nicht bekannt / Fehlend	1 (1,69)	5 (8,77)	6 (5,17)
Komplexer Karyotyp, n (%)			
Ja	25 (42,37)	16 (28,07)	41 (35,34)
Nein	9 (15,25)	17 (29,82)	26 (22,41)
Nicht bekannt / Fehlend	25 (42,37)	24 (42,11)	49 (42,24)
Neutropenie, n (%)			
Ja	5 (8,47)	3 (5,26)	8 (6,90)
Nein	54 (91,53)	54 (94,74)	108 (93,10)
Anämie, n (%)			
Ja	15 (25,42)	11 (19,30)	26 (22,41)
Nein	44 (74,58)	46 (80,70)	90 (77,59)
Thrombozytopenie, n (%)			
Ja	15 (25,42)	12 (21,05)	27 (23,28)
Nein	44 (74,58)	45 (78,95)	89 (76,72)
Vorthérapien			
Art der vorherigen Therapien			
Systemische Therapie, n (%)	59 (100,00)	57 (100,00)	116 (100,00)
BTKi, n (%)	59 (100,00)	57 (100,00)	116 (100,00)

Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Ibrutinib, n (%)	42 (71,19)	48 (84,21)	90 (77,59)
Acalabrutinib, n (%)	8 (13,56)	9 (15,79)	17 (14,66)
Zanubrutinib, n (%)	10 (16,95)	6 (10,53)	16 (13,79)
Andere, n (%)	3 (5,08)	1 (1,75)	4 (3,45)
BCL2i, n (%)	0	0	0
Venetoclax, n (%)	0	0	0
Chemotherapie, n (%)	36 (61,02)	30 (52,63)	66 (56,90)
Anti-CD20-Antikörper, n (%)	33 (55,93)	30 (52,63)	63 (54,31)
PI3K, n (%)	3 (5,08)	2 (3,51)	5 (4,31)
Immunmodulator, n (%)	1 (1,69)	2 (3,51)	3 (2,59)
CAR-T-Zell-Therapie	0	0	0
Stammzelltransplantation, n (%)	0	1 (1,75)	1 (0,86)
Auto-SZT, n (%)	0	0	0
Allo-SZT, n (%)	0	1 (1,75)	1 (0,86)
Andere Systemische Therapien, n (%)	1 (1,69)	5 (8,77)	6 (5,17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien			
Mittelwert (SD)	2,17 (1,16)	2,16 (1,74)	2,16 (1,47)
Median (Min; Max)	2,00 (1,00; 5,00)	2,00 (1,00; 11,00)	2,00 (1,00; 11,00)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, n (%)			
1	20 (33,90)	26 (45,61)	46 (39,66)
2	20 (33,90)	14 (24,56)	34 (29,31)
3	12 (20,34)	11 (19,30)	23 (19,83)
≥ 4	7 (11,86)	6 (10,53)	13 (11,21)
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi, n (%)			
Krankheitsprogress	41 (69,49)	36 (63,16)	77 (66,38)
Toxizität	12 (20,34)	14 (24,56)	26 (22,41)
Anderer Grund für den Abbruch	6 (10,17)	4 (7,02)	10 (8,62)
Fehlend	0	3 (5,26)	3 (2,59)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)			
Ja	0	0	0
Nein	59 (100,00)	57 (100,00)	116 (100,00)

Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: Allo-SZT: Allogene Stammzelltransplantation; Auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BCL2i: B-Cell-Lymphoma(-Inhibitor) 2; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CAR: Chimeric Antigen Rezeptor; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Zur Hochrisiko-Population zählen Patienten mit TP53-Mutation, einer Chromosomenanomalie del(17p), oder unmutiertem IGHV-Status.			

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_demo_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_demo_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adptdc
14NOV2024 / 08:13

Tabelle 2: Übersicht der Postprogressionstherapien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Postprogressionstherapie	Pirtobrutinib (N=58)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=53)	Gesamt (N=111)
Patienten mit Postprogressionstherapie, n (%)	12 (20,69)	3 (5,66)	15 (13,51)
Systemische Therapie			
Insgesamt, n (%)	12 (20,69)	3 (5,66)	15 (13,51)
Kovalente BTKi, n (%)	0	0	0
Ibrutinib, n (%)	0	0	0
Acalabrutinib, n (%)	0	0	0
Zanubrutinib, n (%)	0	0	0
Nichtkovalente BTKi, n (%)	0	0	0
Pirtobrutinib, n (%)	0	0	0
Andere, n (%)	0	0	0
Chemotherapie, n (%)	1 (1,72)	1 (1,89)	2 (1,80)
Anti-CD20-Antikörper, n (%)	8 (13,79)	2 (3,77)	10 (9,01)
PI3K, n (%)	1 (1,72)	0	1 (0,90)
Immunmodulator, n (%)	0	0	0
BCL2i, n (%)	12 (20,69)	3 (5,66)	15 (13,51)
Venetoclax, n (%)	12 (20,69)	3 (5,66)	15 (13,51)
Andere, n (%)	0	0	0
CAR-T-Zell-Therapie, n (%)	0	0	0
Stammzelltransplantation, n (%)	0	0	0
Auto-SZT, n (%)	0	0	0
Allo-SZT, n (%)	0	0	0
Andere Systemische Therapien, n (%)	0	0	0
Erste Folgetherapie^b			
Chemotherapie, n (%)	0	1 (1,89)	1 (0,90)
Anti-CD20-Antikörper, n (%)	8 (13,79)	2 (3,77)	10 (9,01)
PI3K, n (%)	1 (1,72)	0	1 (0,90)
BCL2i, n (%)	11 (18,97)	3 (5,66)	14 (12,61)
Venetoclax, n (%)	11 (18,97)	3 (5,66)	14 (12,61)
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: Allo-SZT: Allogene Stammzelltransplantation; Auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BCL2i: B-Cell-Lymphoma(-Inhibitor) 2; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CAR: Chimeric Antigen Rezeptor; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Mehrfachnennungen sind möglich, wenn Medikamente in Kombination eingesetzt werden.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_postprog_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_postprog_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adcm, adevent, adrs
14NOV2024 / 08:12

Tabelle 3: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes in Abhängigkeit vom Vorliegen genetischer Risikofaktoren - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

	Idelalisib	Bendamustin	Gesamt
Genetische Risikofaktoren, n (%)^a			
Ja	29 (85,29)	9 (39,13)	38 (66,67)
Nein	2 (5,88)	3 (13,04)	5 (8,77)
Nicht bekannt / Fehlend	3 (8,82)	11 (47,83)	14 (24,56)
Gesamt	34 (100,00)	23 (100,00)	57 (100,00)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; n: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: Genetische Risikofaktoren liegen vor, wenn entweder eine TP53-Mutation oder eine Chromosomenanomalie del(17p) oder unmutiertes IGHV vorliegt.			

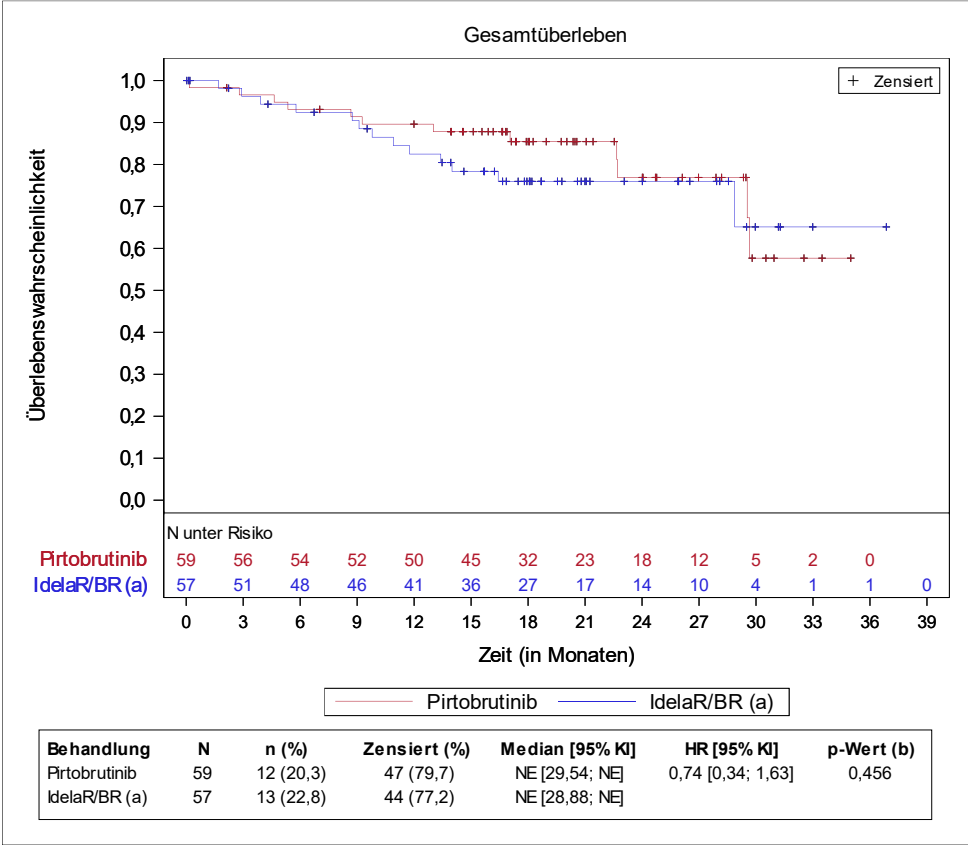
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_riskftpy_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_riskftpy_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adptdc
14NOV2024 / 08:13

Tabelle 4: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Gesamtüberleben					
ITT	12/59 (20,3)	NE [29,54; NE]	13/57 (22,8)	NE [28,88; NE]	0,74 [0,34; 1,63] 0,456
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_os_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_os_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:17

Abbildung 4.1: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.

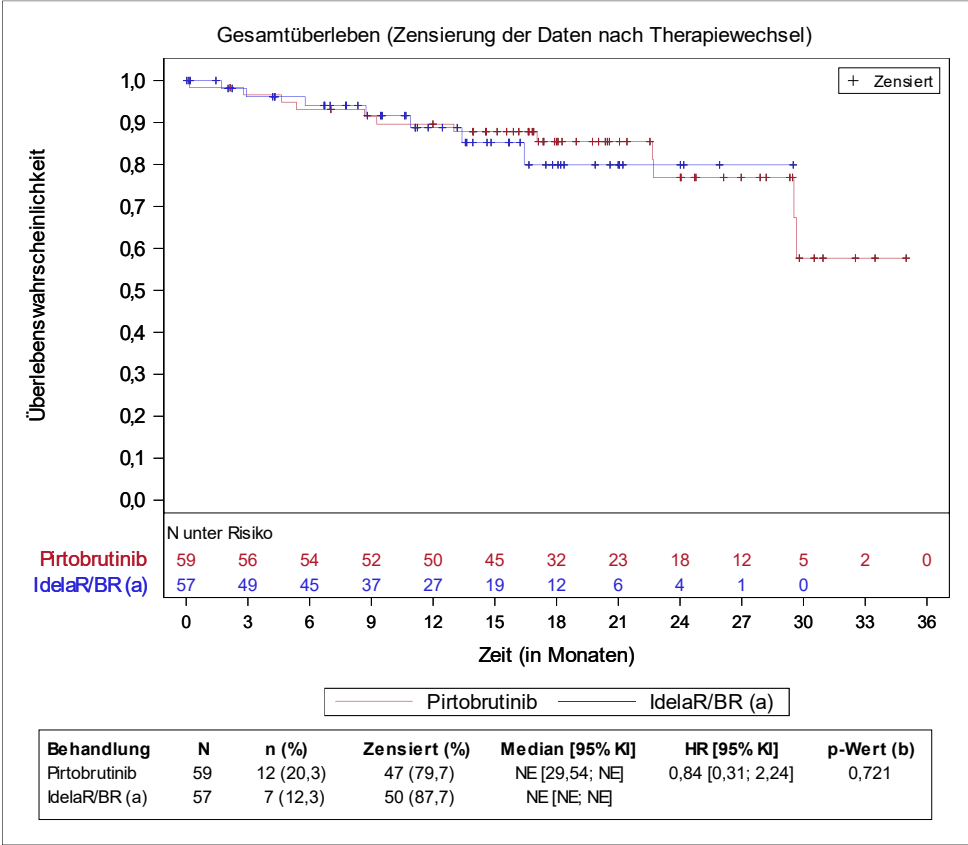
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_os_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_os_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:17

Tabelle 6: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ergänzende Analysen gemäß Studienprotokoll - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a					
Pirtobrutinib					
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Gesamtüberleben (Zensierung der Daten nach Therapiewechsel)					
ITT	12/59 (20,3)	NE [29,54; NE]	7/57 (12,3)	NE [NE; NE]	0,84 [0,31; 2,24] 0,721
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse zensiert Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_os_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_os1_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:17

Abbildung 6.1: Kaplan-Meier Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Ergänzende Analysen gemäß Studienprotokoll - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse zensiert Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_os_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_os1_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:17

Tabelle 8: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad)					
Safety	55/58 (94,8)	0,7 [0,26; 1,15]	52/53 (98,1)	0,1 [0,03; 0,36]	0,44 [0,29; 0,66] <0,001
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis					
Safety	23/58 (39,7)	NE [14,36; NE]	23/53 (43,4)	10,4 [6,01; 20,53]	0,49 [0,26; 0,89] 0,018
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3					
Safety	33/58 (56,9)	11,1 [4,70; 22,11]	37/53 (69,8)	3,7 [1,87; 7,85]	0,51 [0,31; 0,82] 0,005
Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Safety	12/58 (20,7)	NE [22,67; NE]	20/53 (37,7)	16,4 [7,59; NE]	0,29 [0,14; 0,61] <0,001
Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Safety	12/58 (20,7)	NE [22,67; NE]	18/53 (34,0)	16,4 [8,77; NE]	0,32 [0,15; 0,68] 0,002
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist definiert als: Abbruch des letzten Medikaments aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Abbruch des letzten Medikaments durch Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Für zwei Patienten des Pirtobrutinib Therapiearms war das zum Abbruch der Behandlung führende Ereignis nicht behandlungsbedingt.					

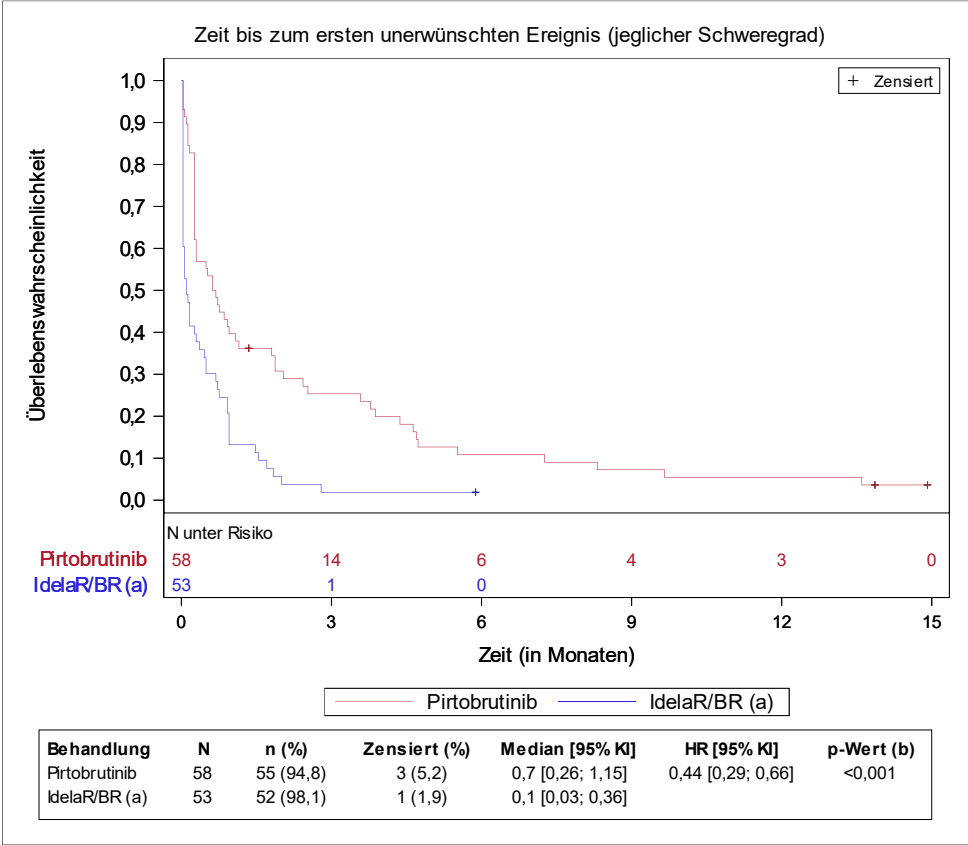
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeova_safa.rf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

14NOV2024 / 08:23

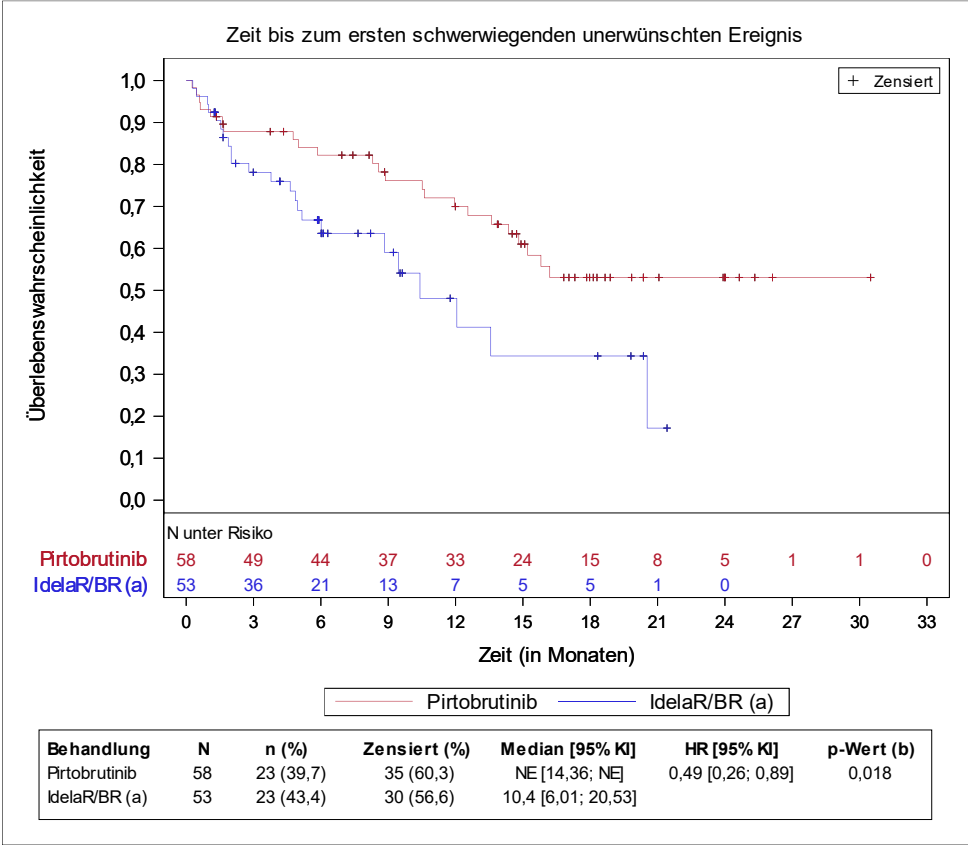
Abbildung 8.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_teae_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

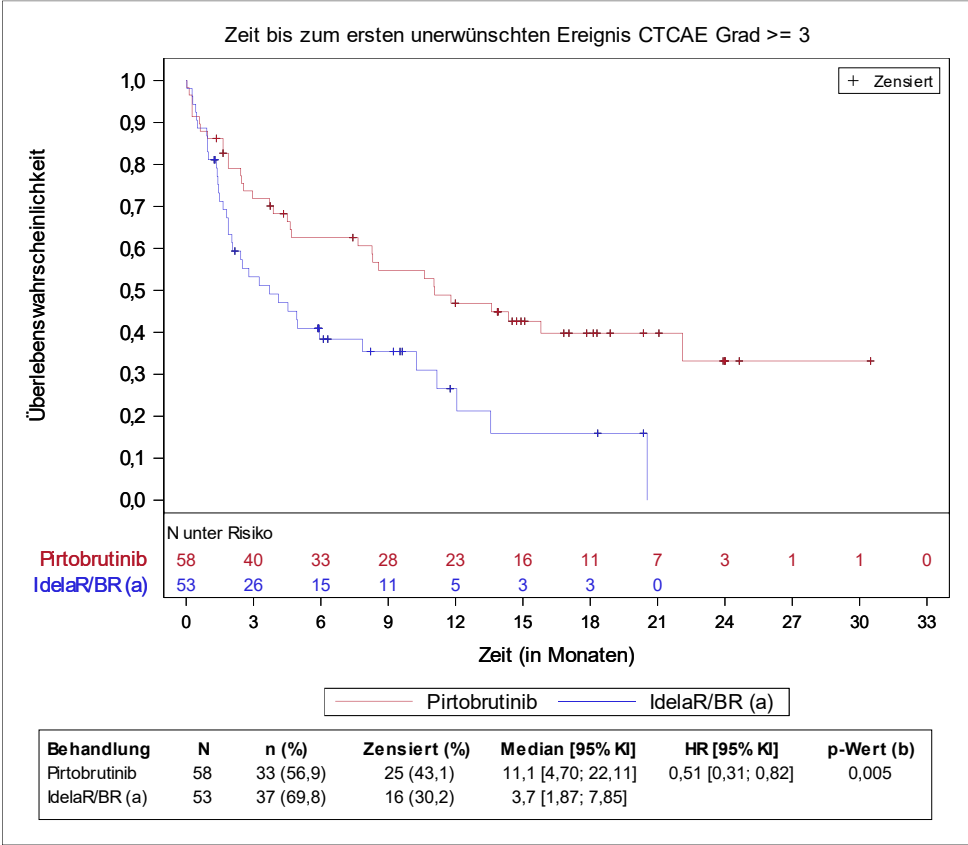
Abbildung 8.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_sae_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

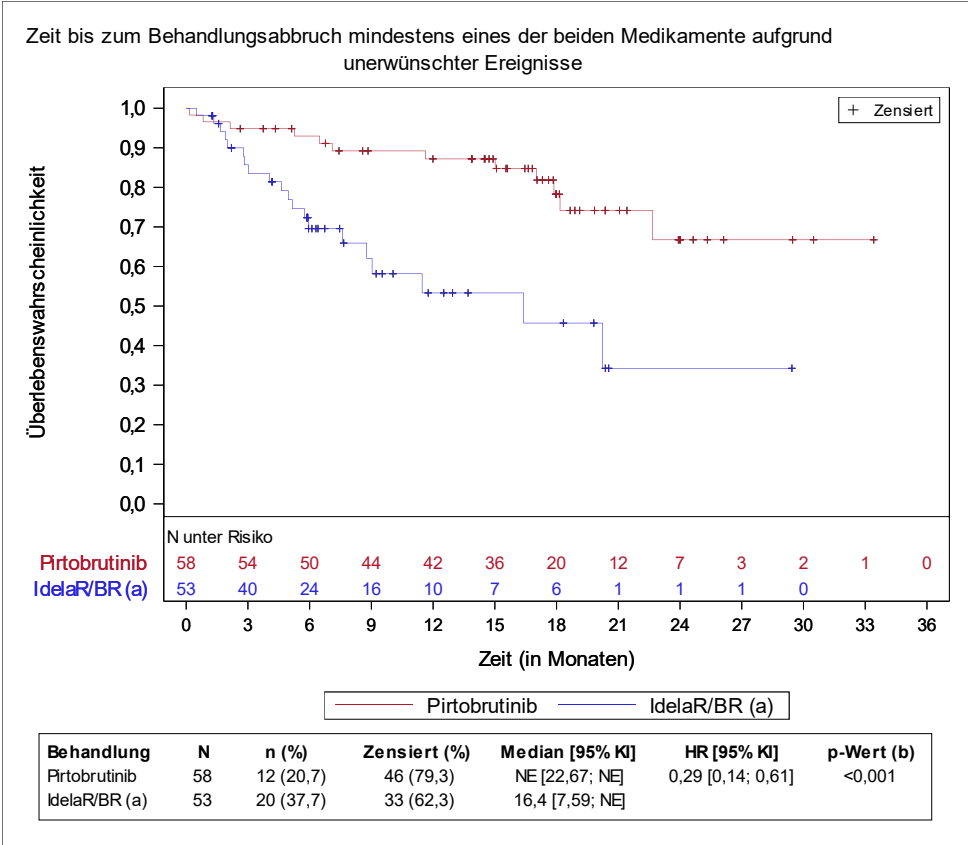
Abbildung 8.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

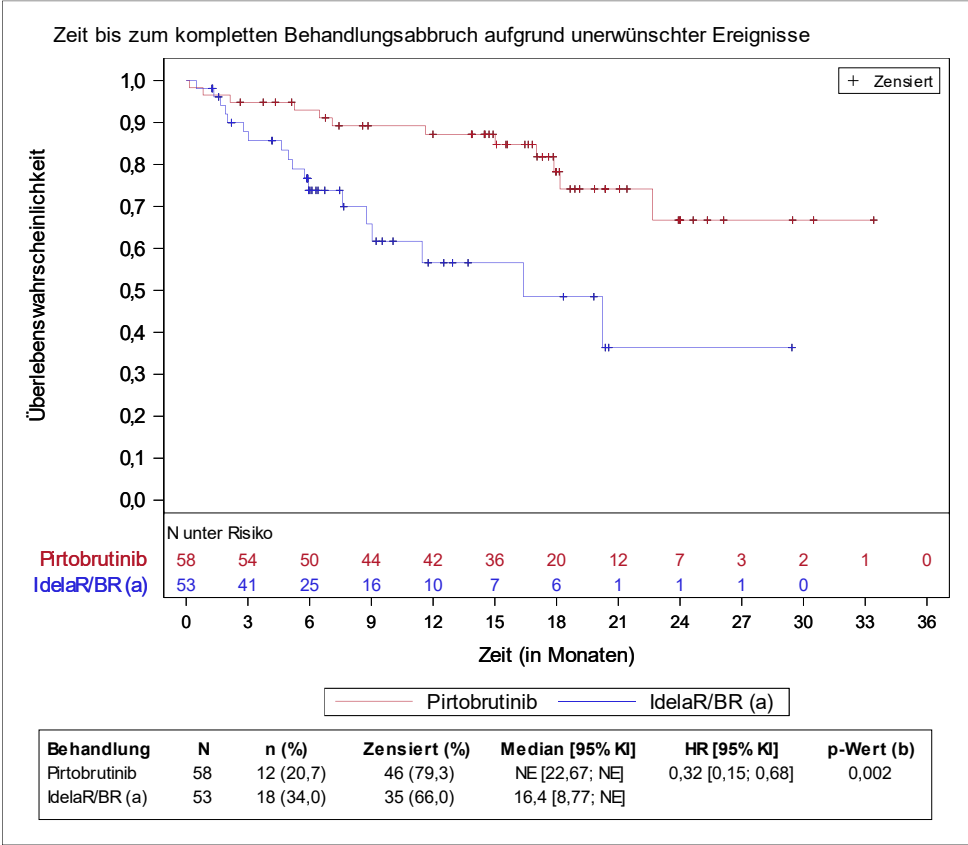
Abbildung 8.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aes_i_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aedstany_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 8.5: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aedstall_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

14NOV2024 / 08:31

Tabelle 9: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

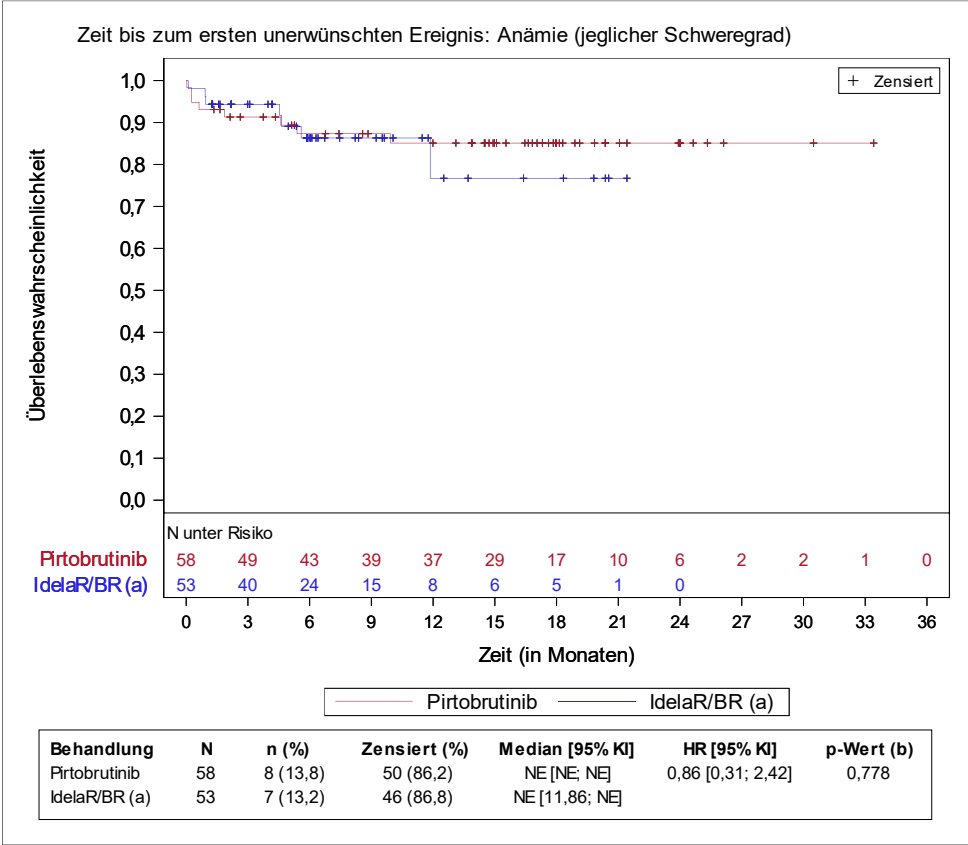
Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Anämie (jeglicher Schweregrad)					
Safety	8/58 (13,8)	NE [NE; NE]	7/53 (13,2)	NE [11,86; NE]	0,86 [0,31; 2,42] 0,778
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Anämie					
Safety	4/58 (6,9)	NE [NE; NE]	3/53 (5,7)	NE [NE; NE]	0,89 [0,19; 4,15] 0,877
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Anämie					
Safety	4/58 (6,9)	NE [NE; NE]	6/53 (11,3)	NE [NE; NE]	0,49 [0,14; 1,78] 0,271
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Anämie					
Safety	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	2/53 (3,8)	NE [NE; NE]	0,44 [0,05; 3,50] 0,427
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde. Anämie PTs: Anaemia, Iron deficiency anaemia.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_anaesi_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

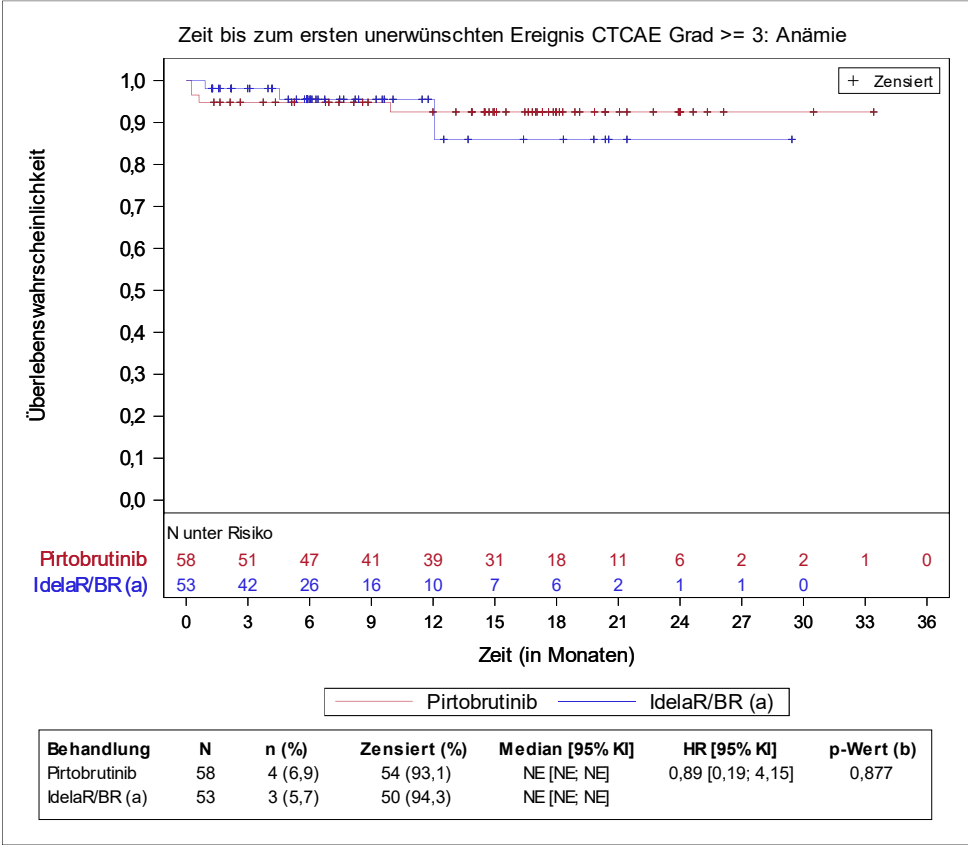
Abbildung 9.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Anämie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_anaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

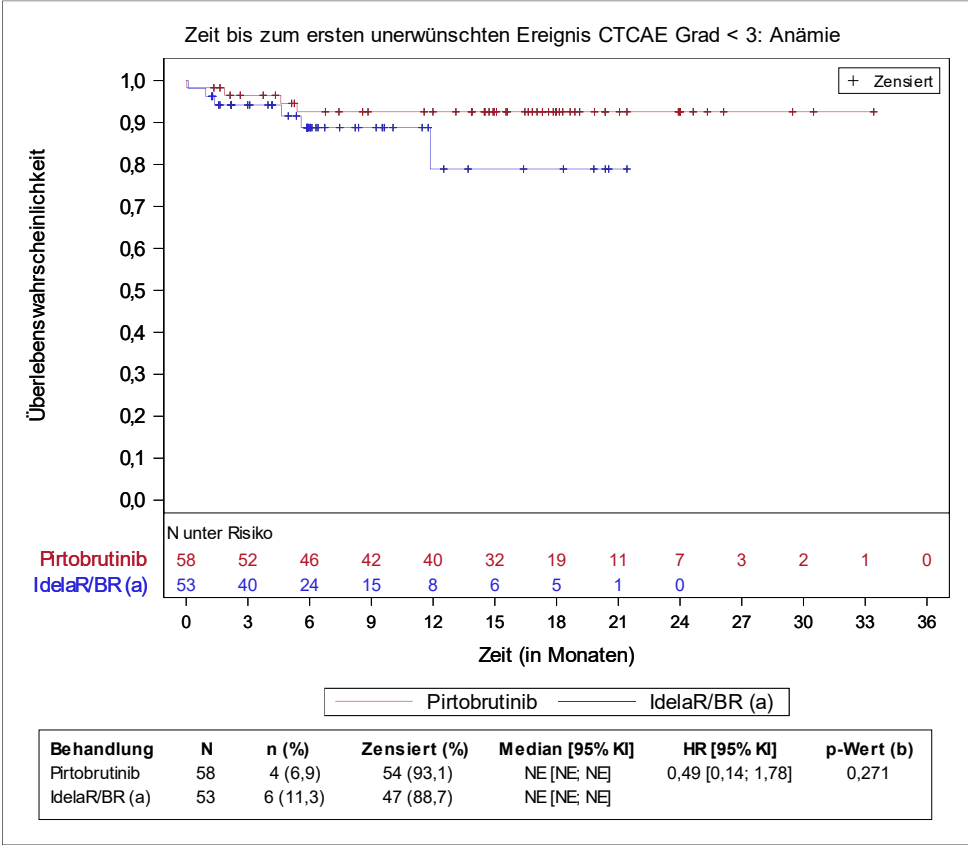
Abbildung 9.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_an3aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

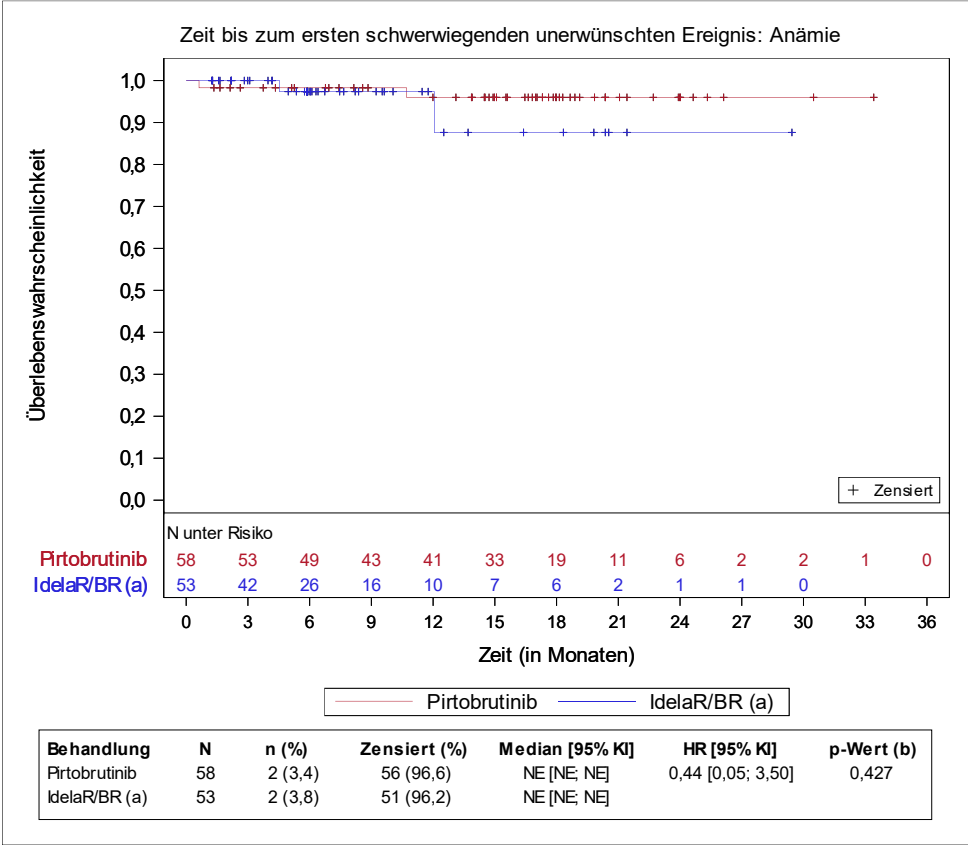
Abbildung 9.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Anämie
Grad < 3: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321,
Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_an2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 9.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ansaesi_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

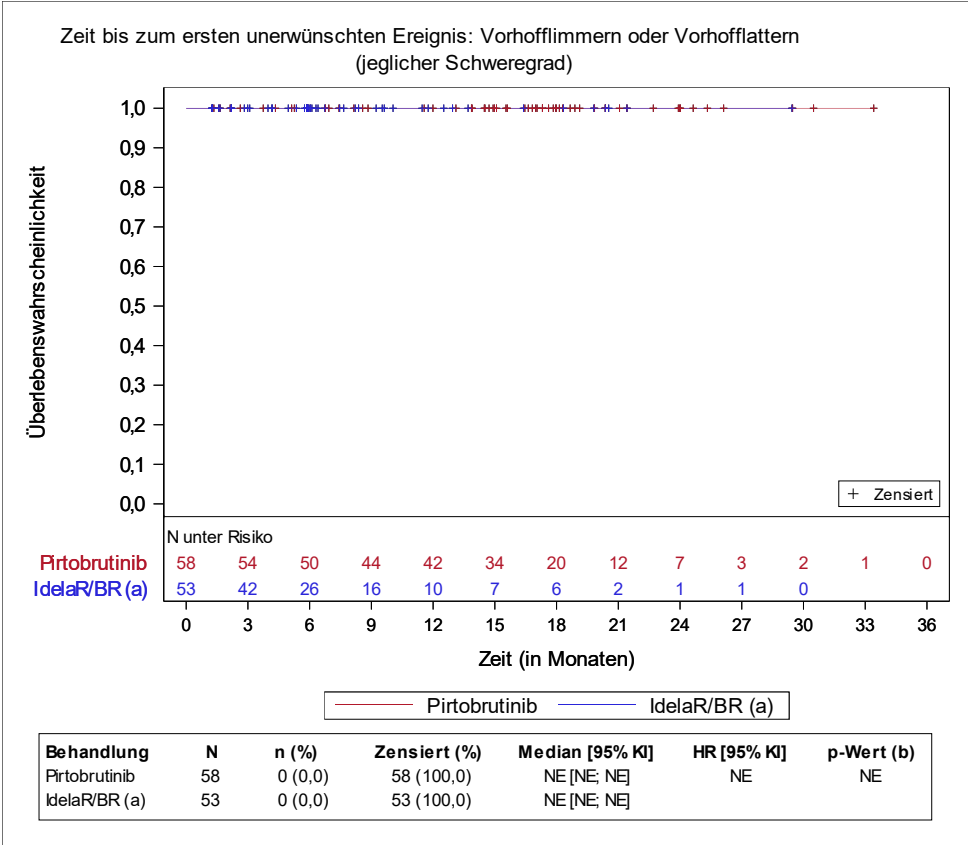
14NOV2024 / 08:31

Tabelle 10: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (jeglicher Schweregrad)					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern PTs: Atrial fibrillation.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_afaes_i_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

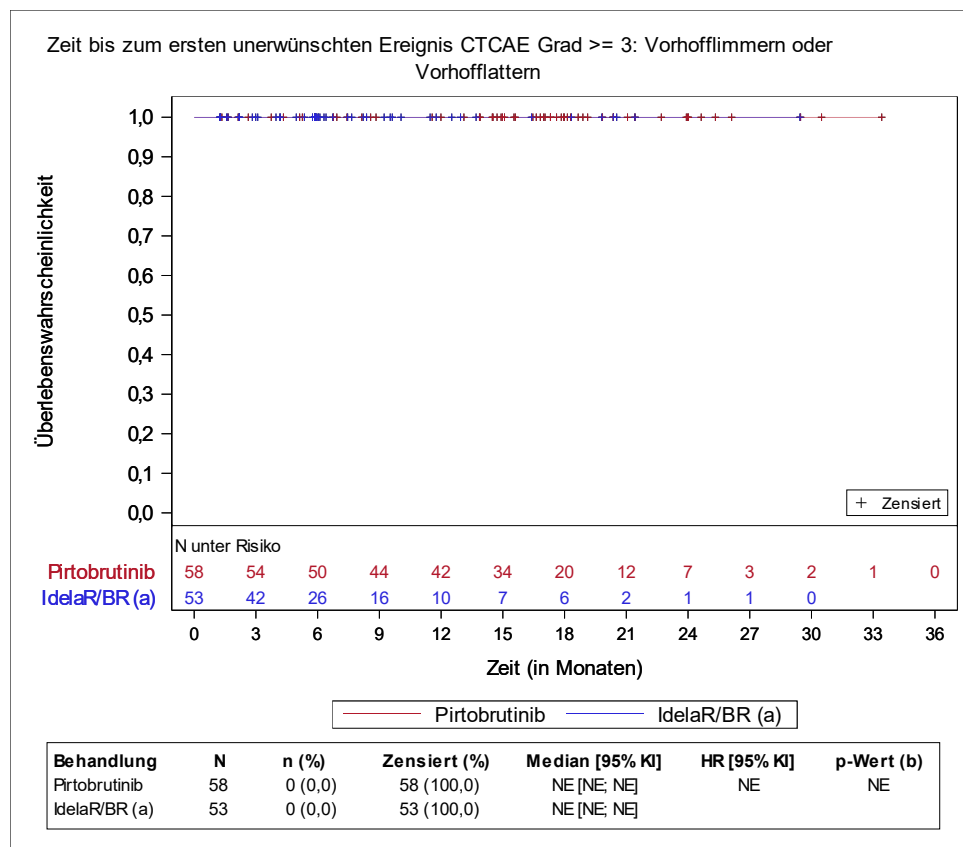
Abbildung 10.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_afaes_i_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 10.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

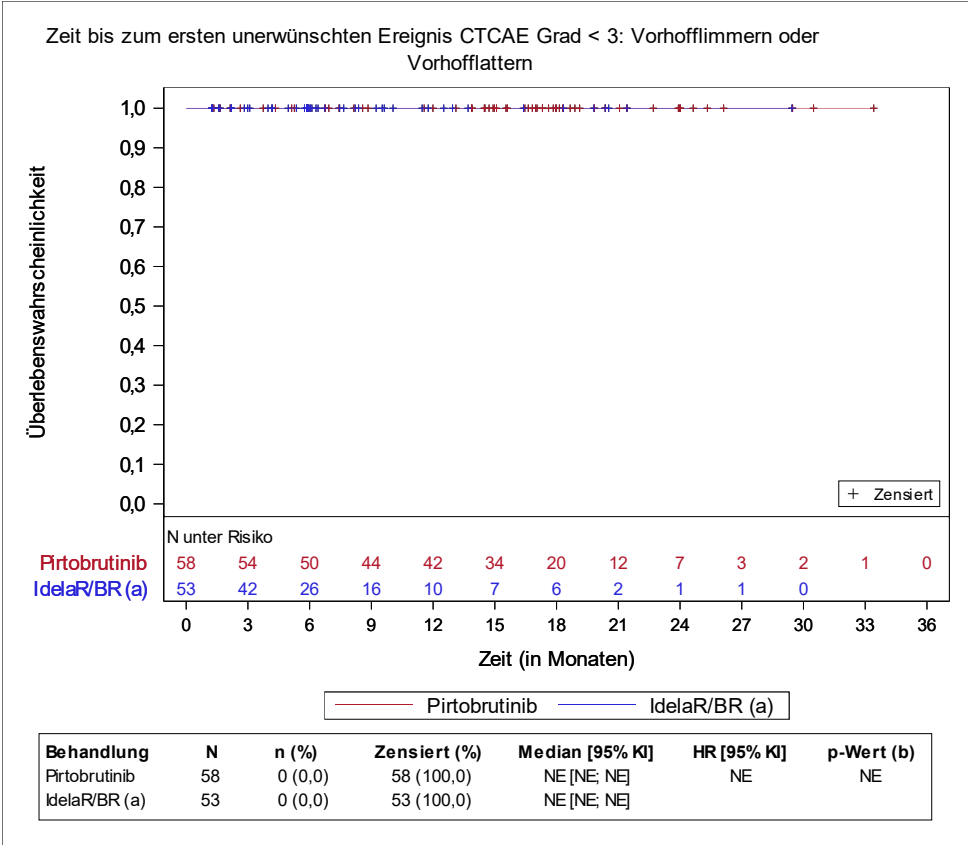
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_af3aesi_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

14NOV2024 / 08:31

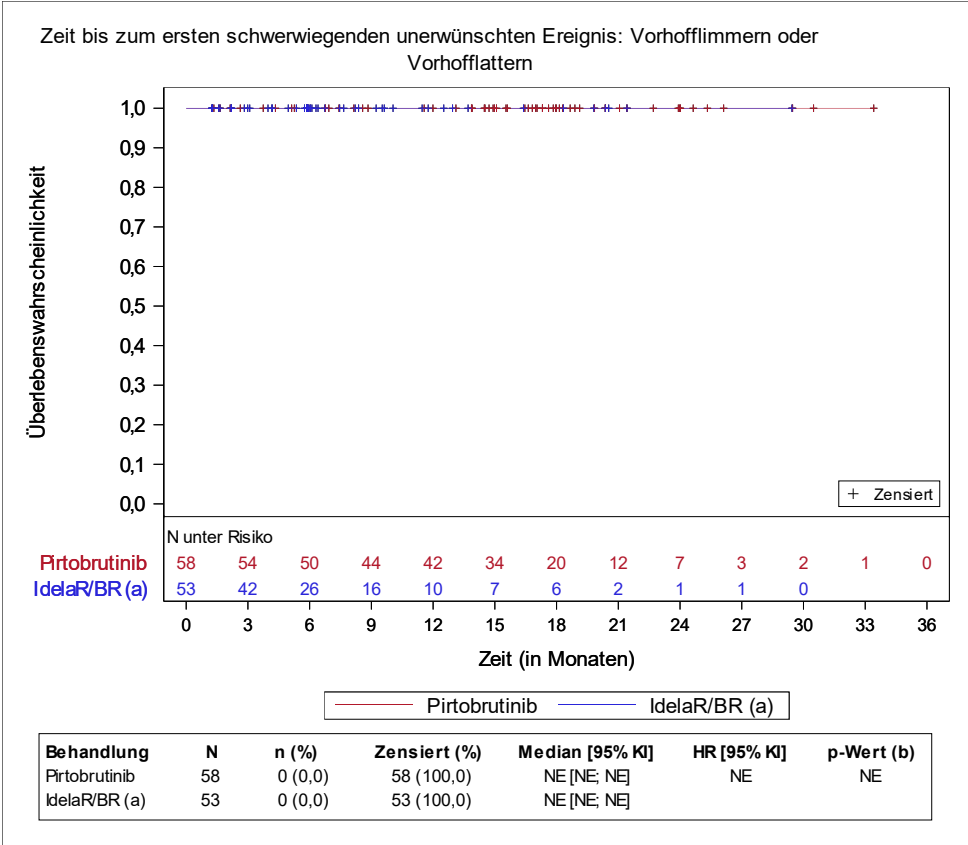
Abbildung 10.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_af2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 10.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Vorhofflimmern oder Vorhofflattern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_afsaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Tabelle 11: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

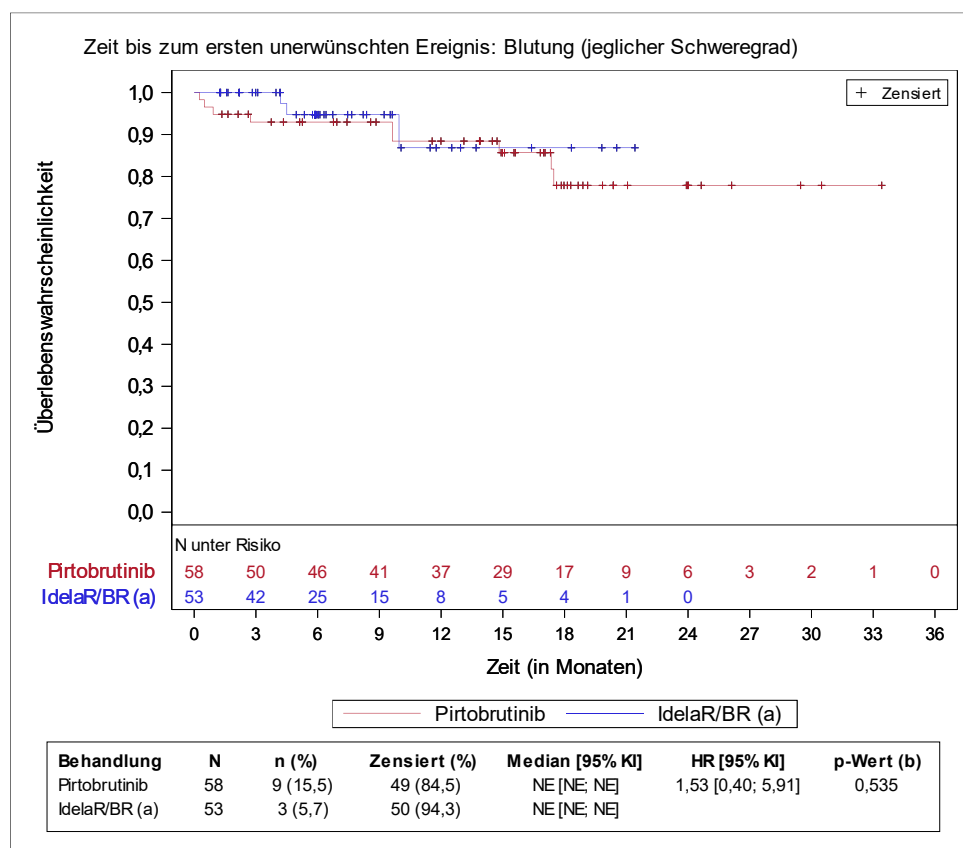
Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blutung (jeglicher Schweregrad)					
Safety	9/58 (15,5)	NE [NE; NE]	3/53 (5,7)	NE [NE; NE]	1,53 [0,40; 5,91] 0,535
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Blutung					
Safety	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,516
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung					
Safety	9/58 (15,5)	NE [NE; NE]	3/53 (5,7)	NE [NE; NE]	1,53 [0,40; 5,91] 0,535
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Blutung					
Safety	3/58 (5,2)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,251
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde. Blutung PTs: Blood blister, Cerebral haemorrhage, Conjunctival haemorrhage, Contusion, Ear haemorrhage, Ecchymosis, Epistaxis, Eye haemorrhage, Gingival bleeding, Haematochezia, Haematoma, Haematuria, Haemoptysis, Mouth haemorrhage, Muscle haemorrhage, Oral blood blister, Petechiae, Post procedural contusion, Post procedural haemorrhage, Purpura, Rectal haemorrhage, Scleral haemorrhage, Skin haemorrhage, Subdural haematoma, Ulcer haemorrhage, Vaginal haemorrhage, Wound haemorrhage.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_blaesi_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

Abbildung 11.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blutung (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

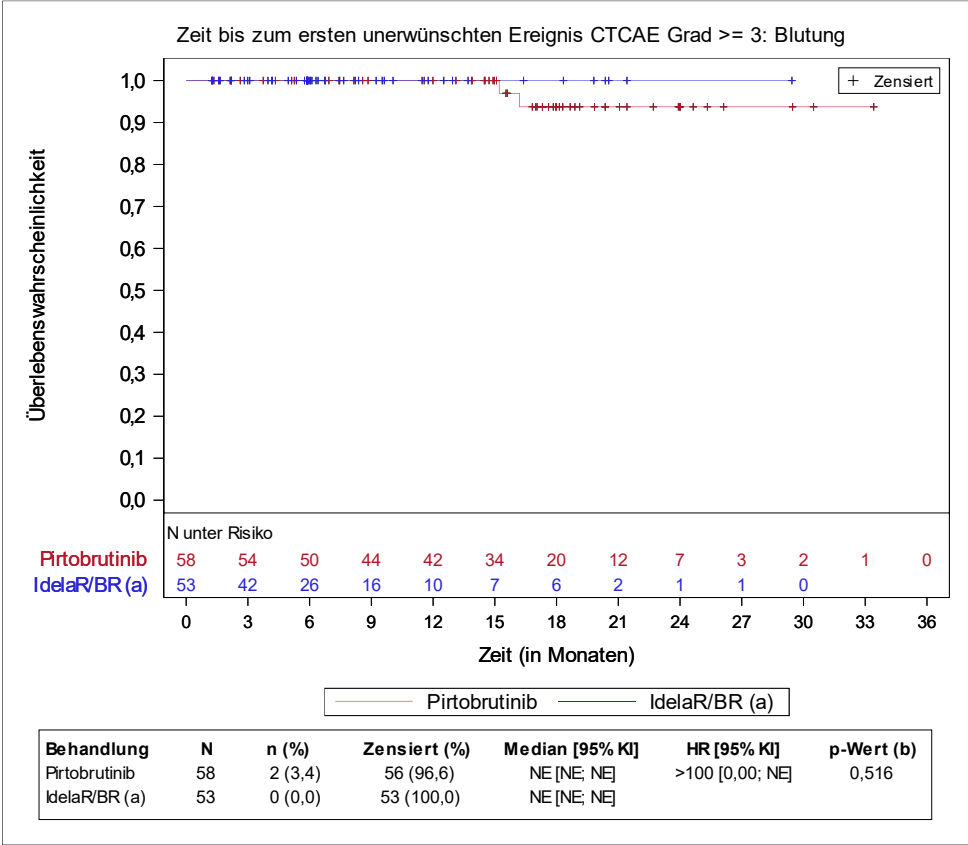
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_blaesi_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

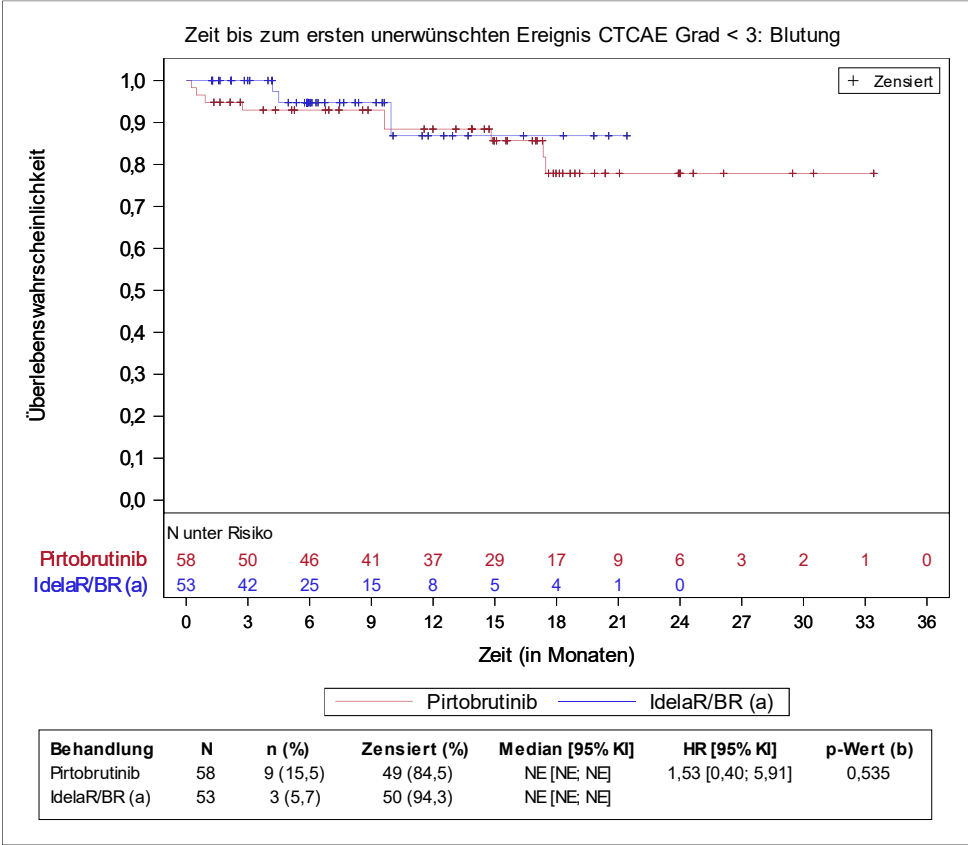
Abbildung 11.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_bl3aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

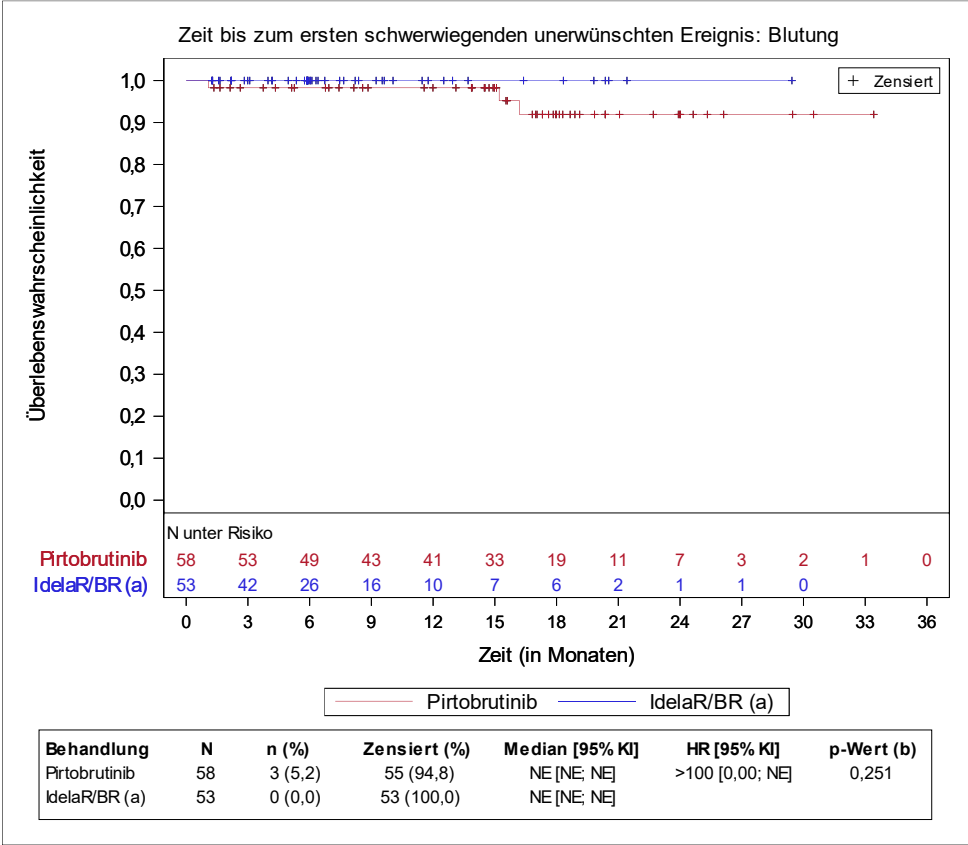
Abbildung 11.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_bl2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 11.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

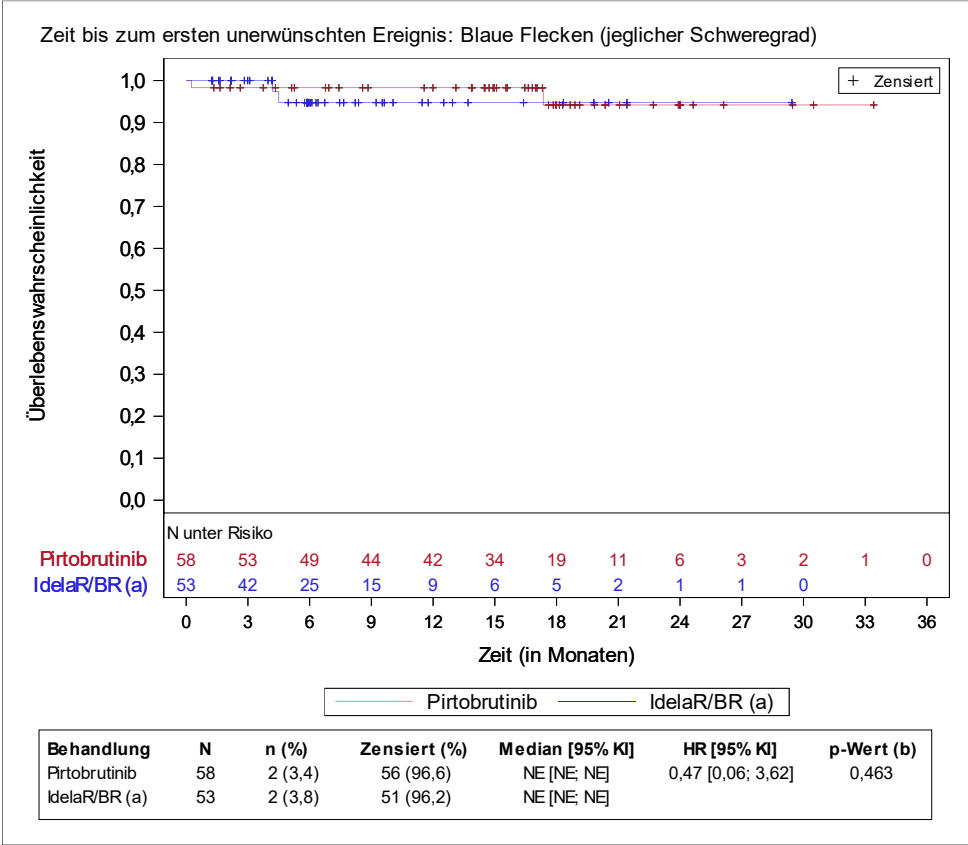
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_blsaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Tabelle 12: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Blaue Flecken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a					
	Pirtobrutinib				
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blaue Flecken (jeglicher Schweregrad)					
Safety	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	2/53 (3,8)	NE [NE; NE]	0,47 [0,06; 3,62] 0,463
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Blaue Flecken					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blaue Flecken					
Safety	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	2/53 (3,8)	NE [NE; NE]	0,47 [0,06; 3,62] 0,463
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Blaue Flecken					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde. Blaue Flecken PTs: Contusion, Ecchymosis, Post procedural contusion.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_braesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

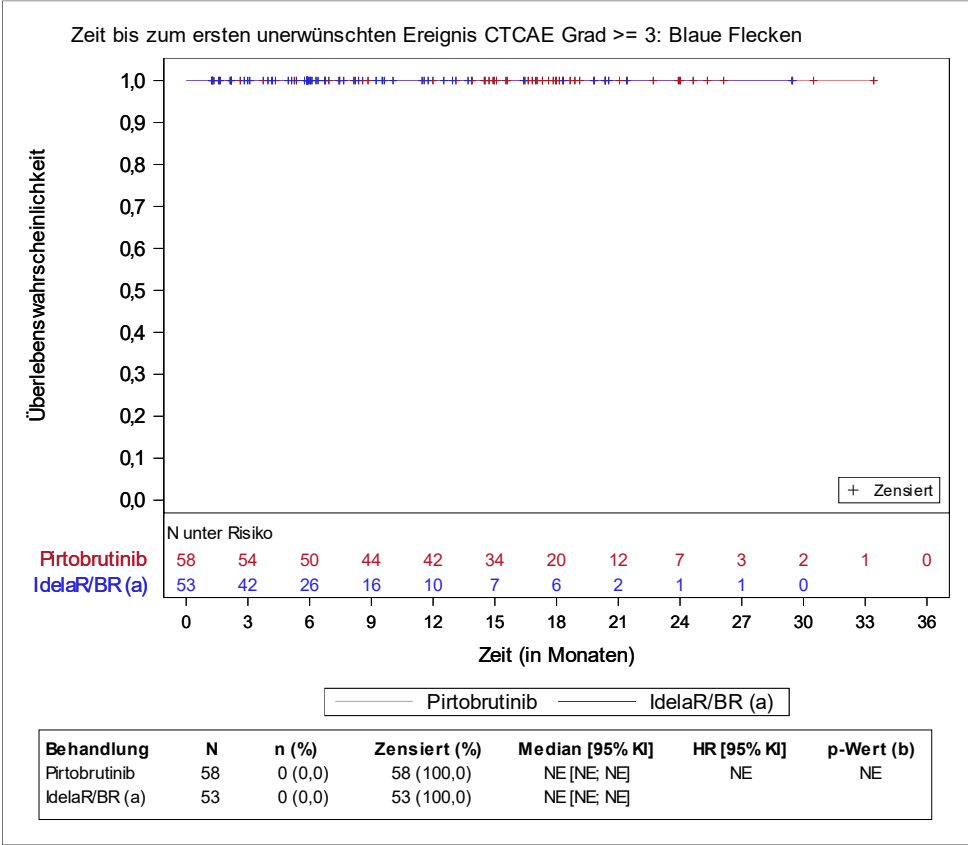
Abbildung 12.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blaue Flecken (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_braesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

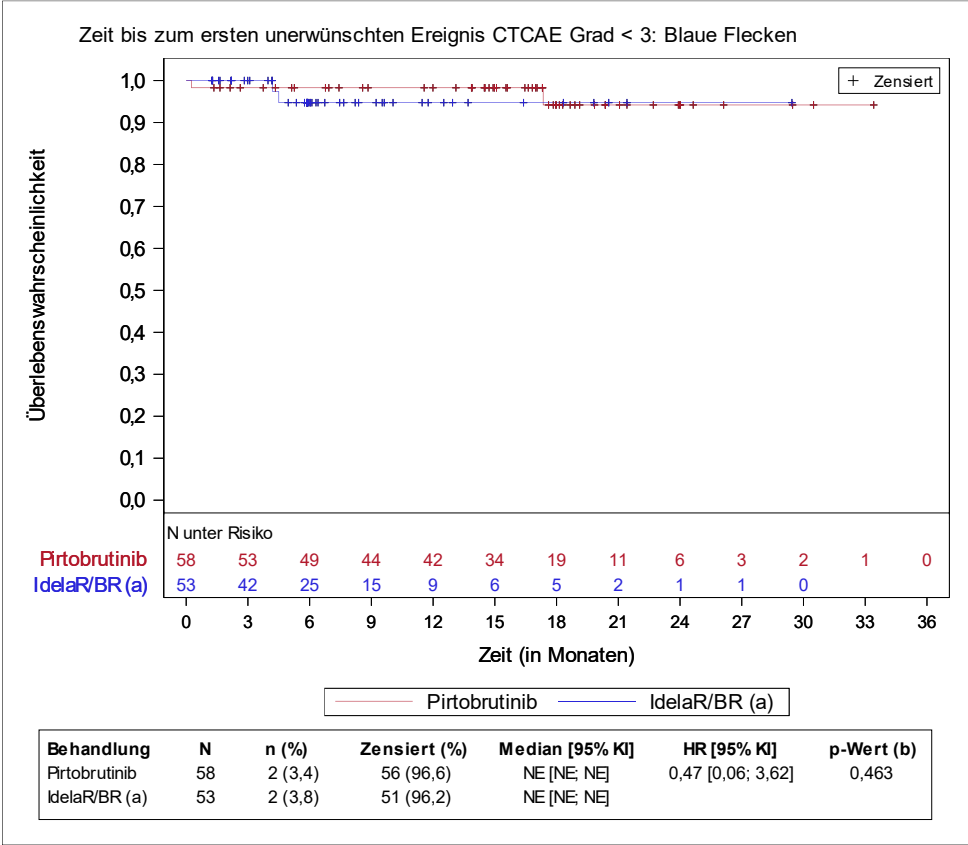
Abbildung 12.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Blaue Flecken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_br3aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

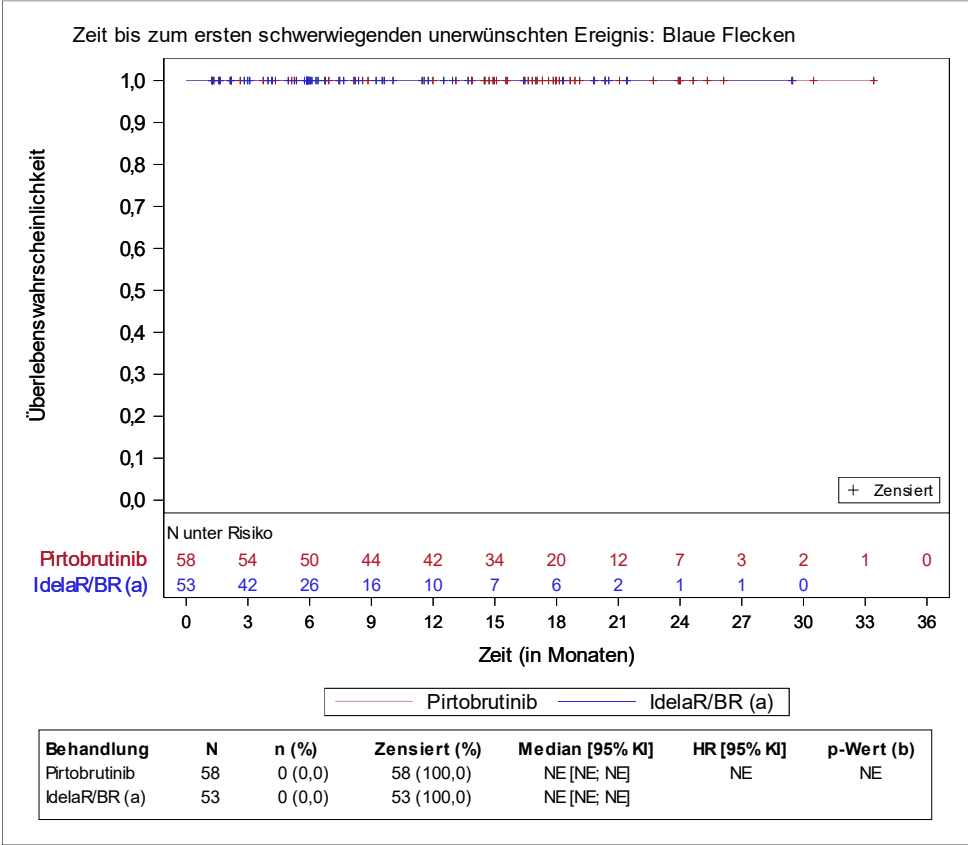
Abbildung 12.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blaue Flecken
Grad < 3: Blaue Flecken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_br2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 12.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Blaue Flecken
Ereignis: Blaue Flecken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_brsaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee
14NOV2024 / 08:31

Tabelle 13: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

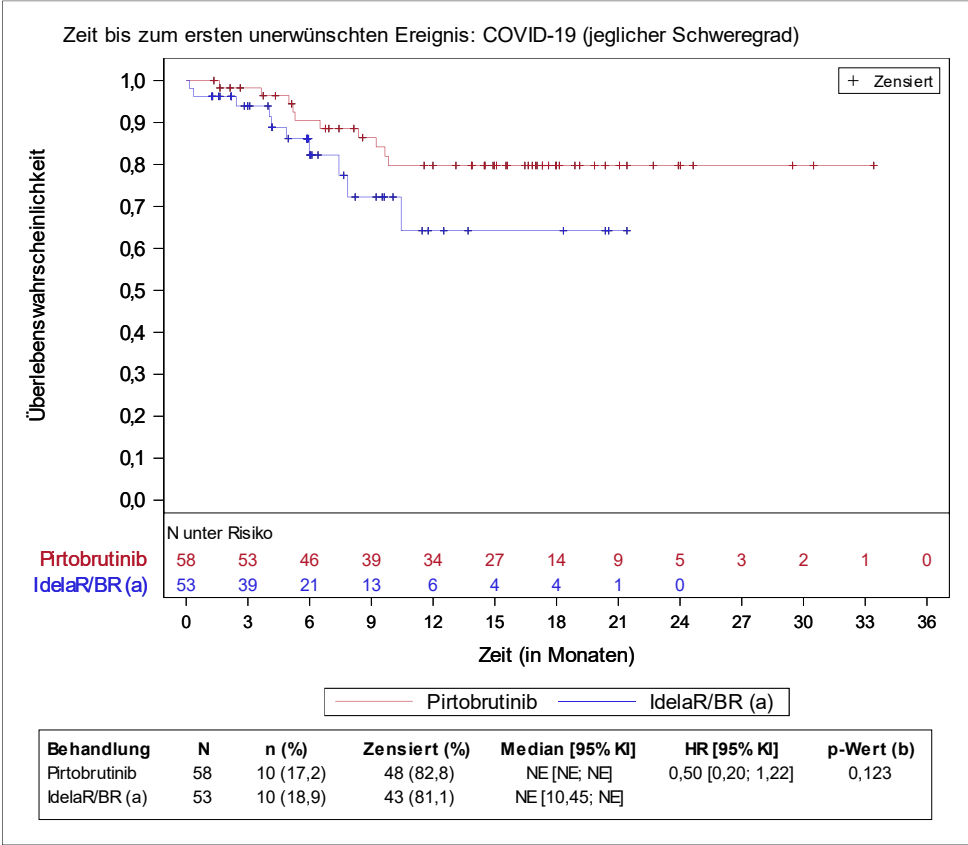
Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: COVID-19 (jeglicher Schweregrad)					
Safety	10/58 (17,2)	NE [NE; NE]	10/53 (18,9)	NE [10,45; NE]	0,50 [0,20; 1,22] 0,123
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: COVID-19					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	5/53 (9,4)	NE [13,57; NE]	0,08 [0,01; 0,75] 0,007
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: COVID-19					
Safety	9/58 (15,5)	NE [NE; NE]	9/53 (17,0)	NE [10,45; NE]	0,51 [0,20; 1,30] 0,151
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: COVID-19					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	5/53 (9,4)	NE [13,57; NE]	0,08 [0,01; 0,77] 0,007
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde. COVID-19 PTs: COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_covaesi_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

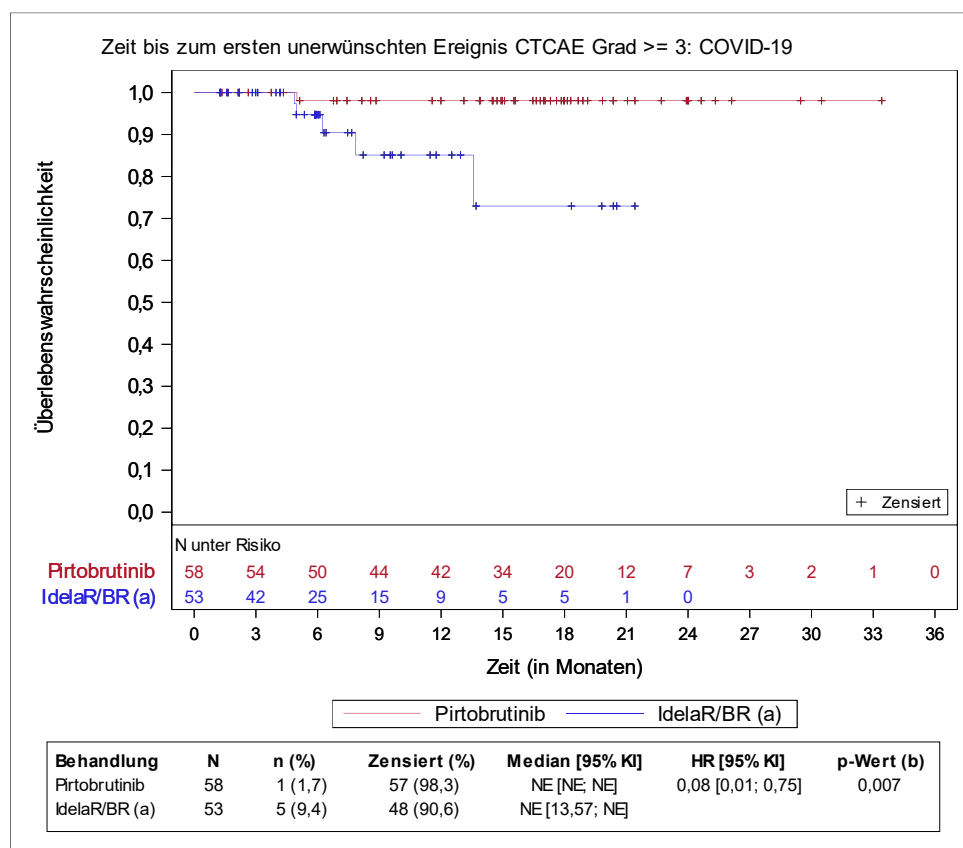
Abbildung 13.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: COVID-19 (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_covaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 13.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

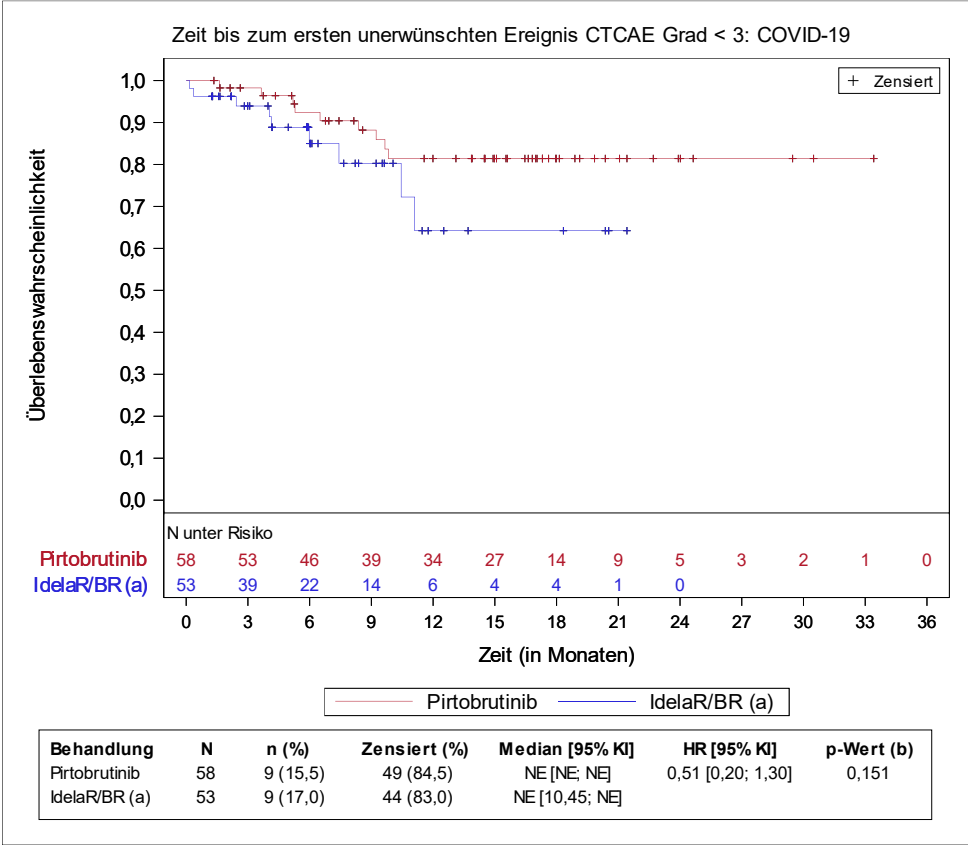
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_cov3aesi_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

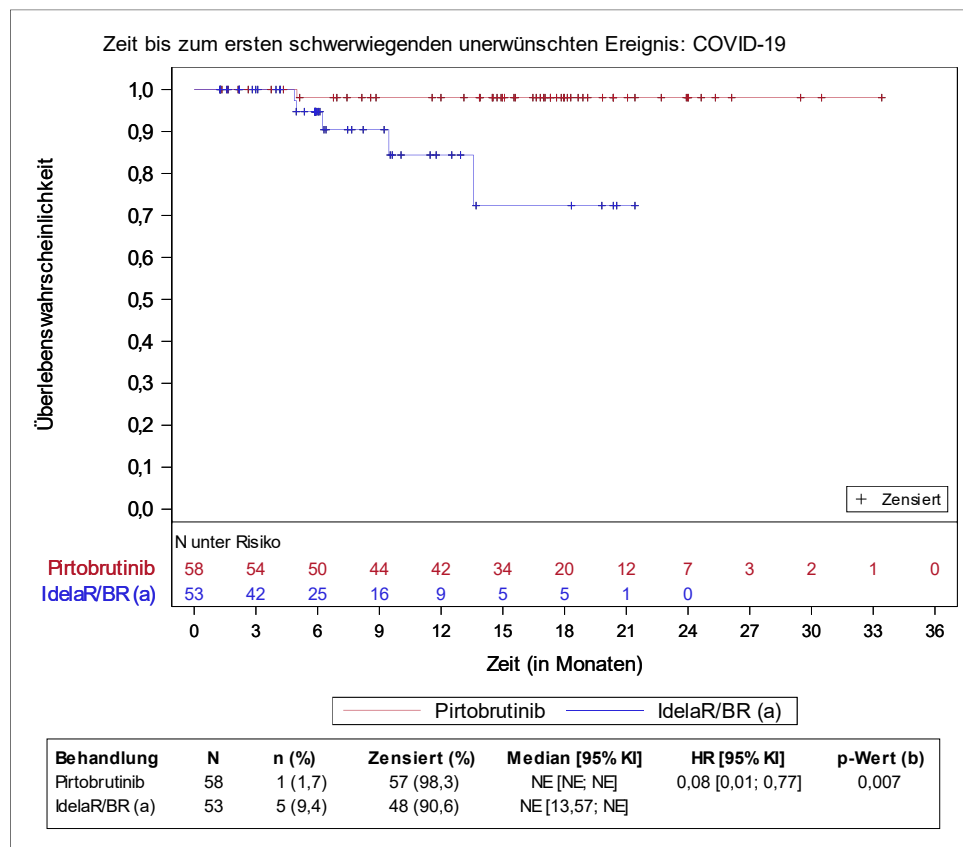
Abbildung 13.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: COVID-19
Grad < 3: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_cov2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 13.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_covsaesi_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee

14NOV2024 / 08:31

Tabelle 14: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

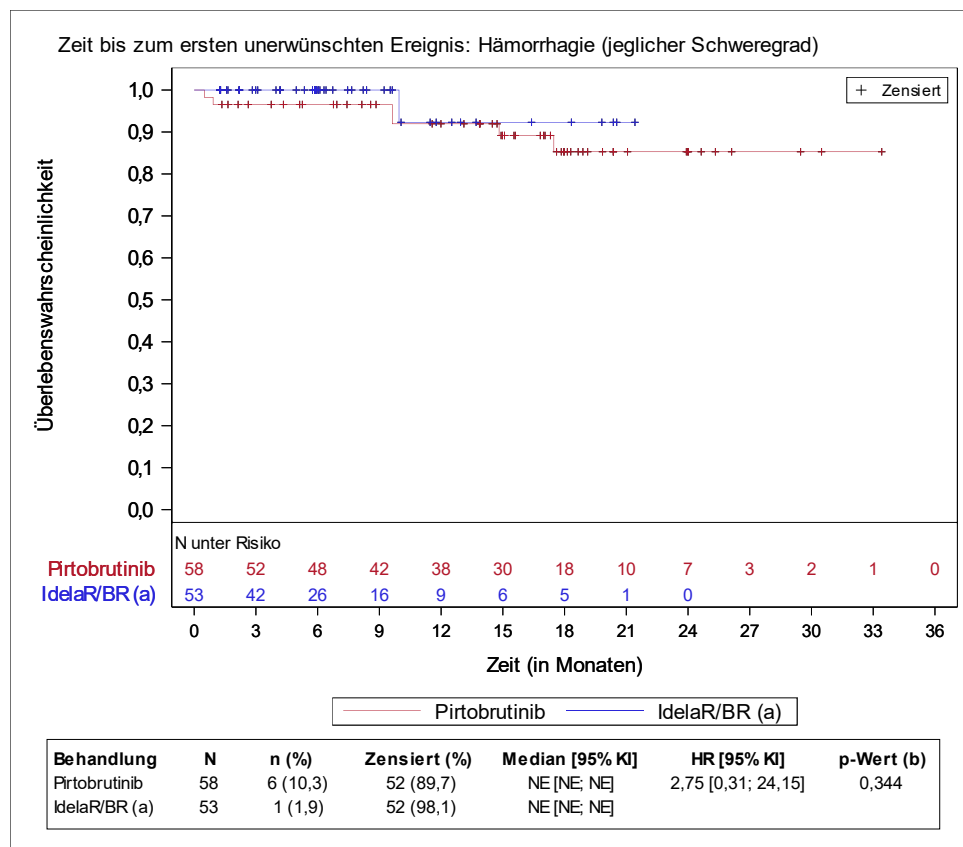
Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad)					
Safety	6/58 (10,3)	NE [NE; NE]	1/53 (1,9)	NE [NE; NE]	2,75 [0,31; 24,15] 0,344
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Hämorrhagie					
Safety	2/58 (3,4)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,516
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Hämorrhagie					
Safety	6/58 (10,3)	NE [NE; NE]	1/53 (1,9)	NE [NE; NE]	2,75 [0,31; 24,15] 0,344
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie					
Safety	3/58 (5,2)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,251
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde. Hämorrhagie PTs: Blood blister, Cerebral haemorrhage, Conjunctival haemorrhage, Ear haemorrhage, Epistaxis, Eye haemorrhage, Gingival bleeding, Haematochezia, Haematoma, Haematuria, Haemoptysis, Mouth haemorrhage, Muscle haemorrhage, Oral blood blister, Post procedural haemorrhage, Rectal haemorrhage, Scleral haemorrhage, Skin haemorrhage, Subdural haematoma, Ulcer haemorrhage, Vaginal haemorrhage, Wound haemorrhage.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_heaes_i_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

Abbildung 14.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

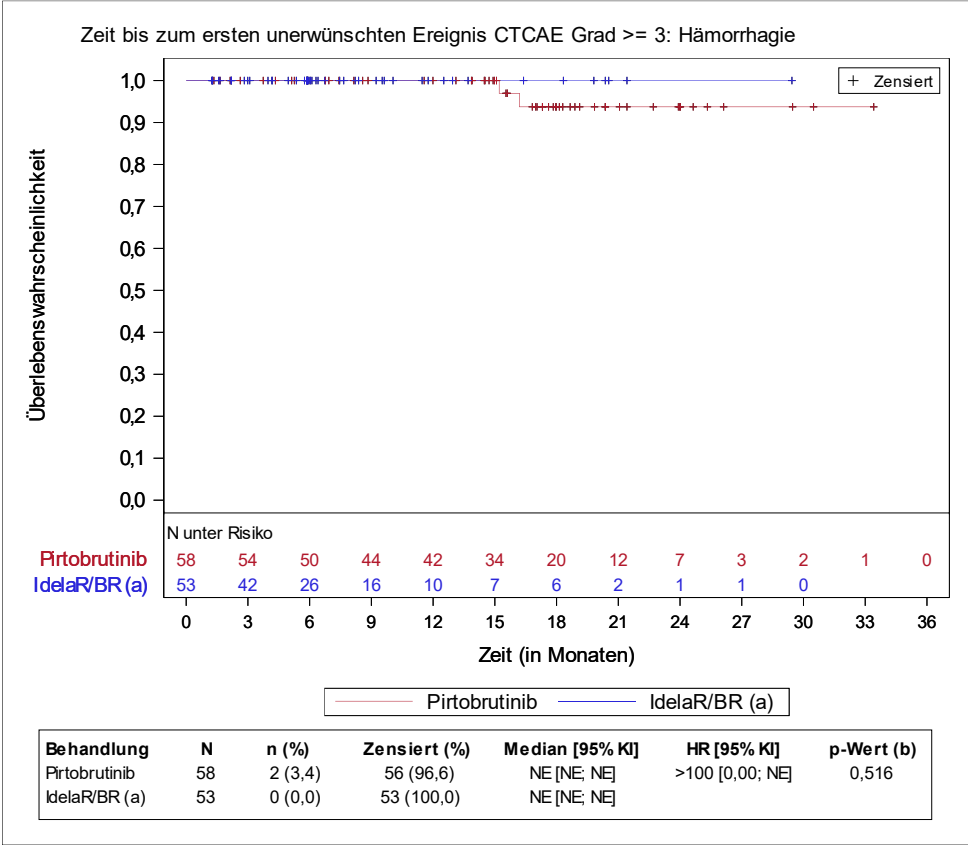
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_heaes_i_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

14NOV2024 / 08:31

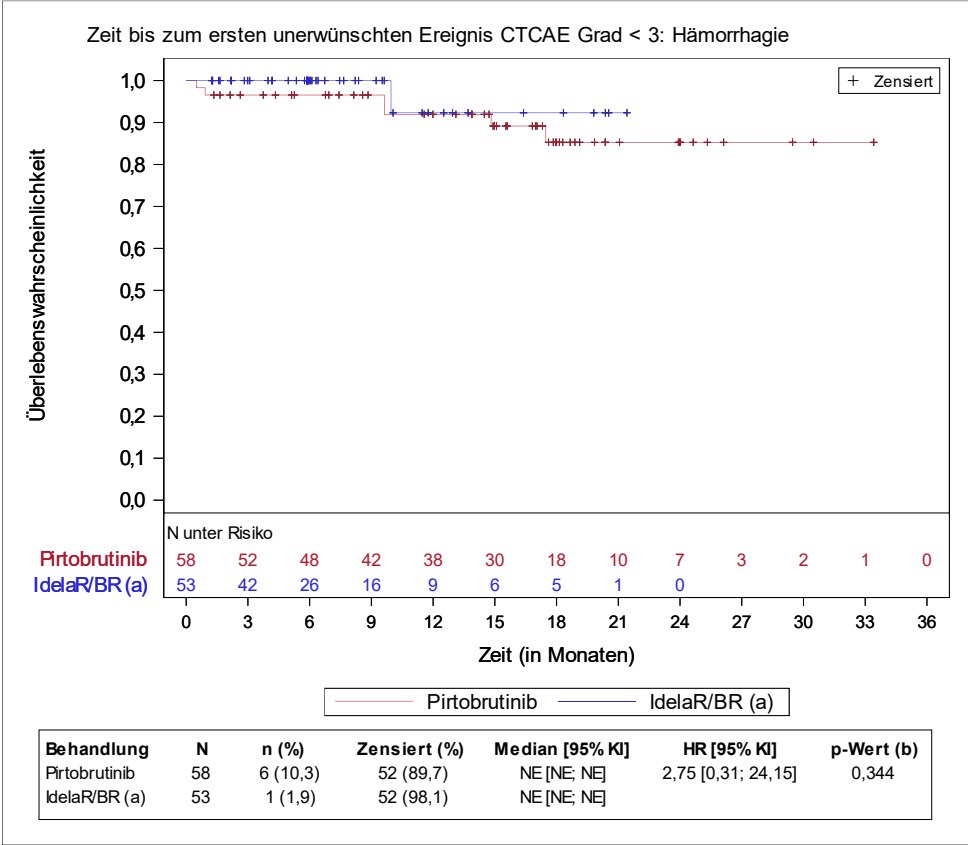
Abbildung 14.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_he3aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

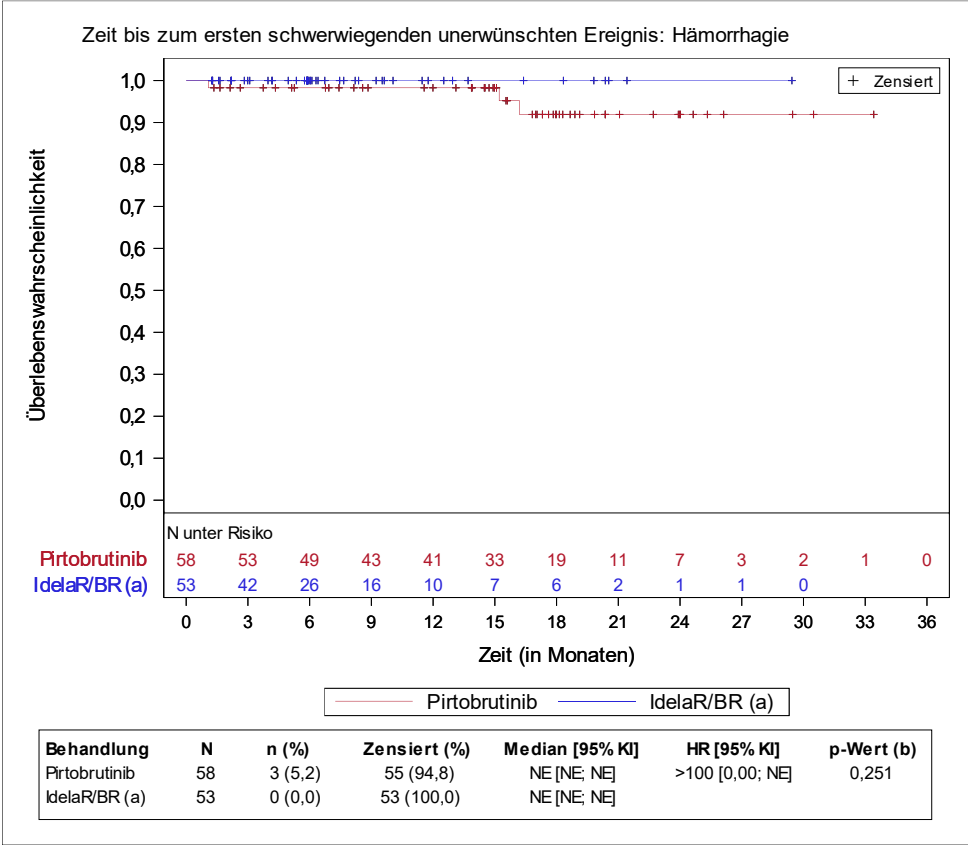
Abbildung 14.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Hämorrhagie
Grad < 3: Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_he2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 14.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Hämorrhagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

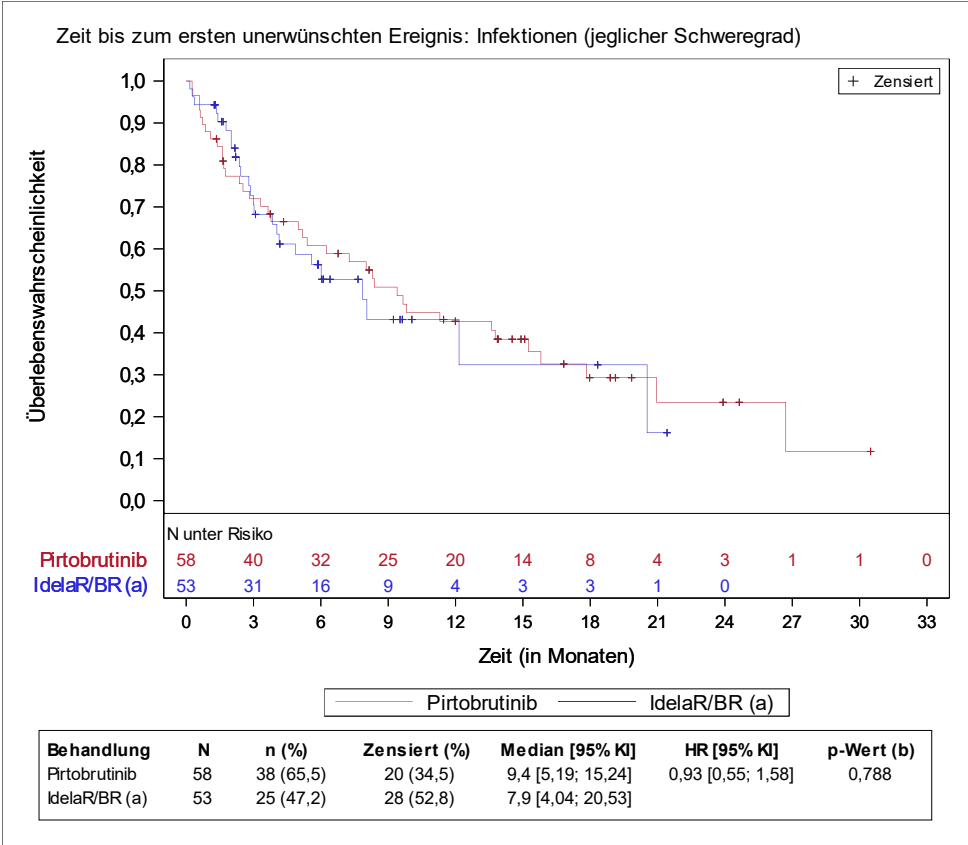
Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_hesaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Tabelle 15: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad)					
Safety	38/58 (65,5)	9,4 [5,19; 15,24]	25/53 (47,2)	7,9 [4,04; 20,53]	0,93 [0,55; 1,58] 0,788
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Infektionen					
Safety	14/58 (24,1)	NE [21,26; NE]	14/53 (26,4)	20,5 [12,06; NE]	0,43 [0,19; 0,95] 0,032
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen					
Safety	32/58 (55,2)	11,3 [6,24; 20,96]	19/53 (35,8)	12,2 [5,59; NE]	1,12 [0,63; 2,02] 0,699
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen					
Safety	14/58 (24,1)	NE [21,26; NE]	14/53 (26,4)	13,6 [9,46; NE]	0,41 [0,18; 0,90] 0,022
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde. Infektionen: SOC Infections and infestations.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_inaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

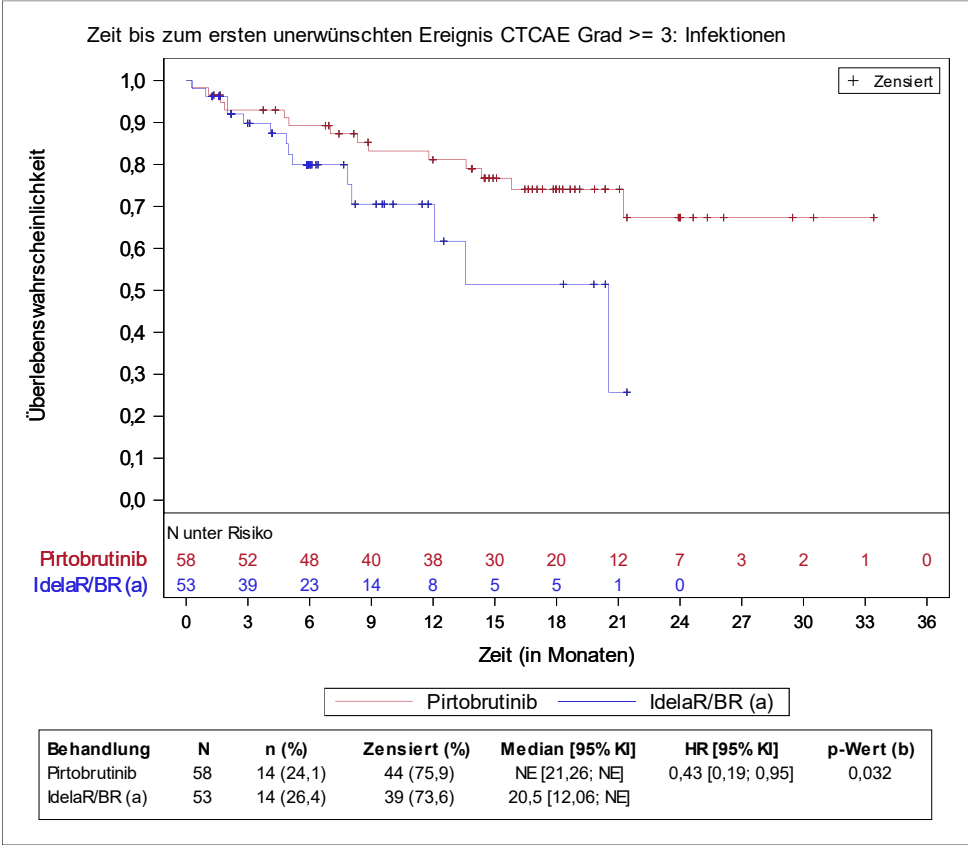
Abbildung 15.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

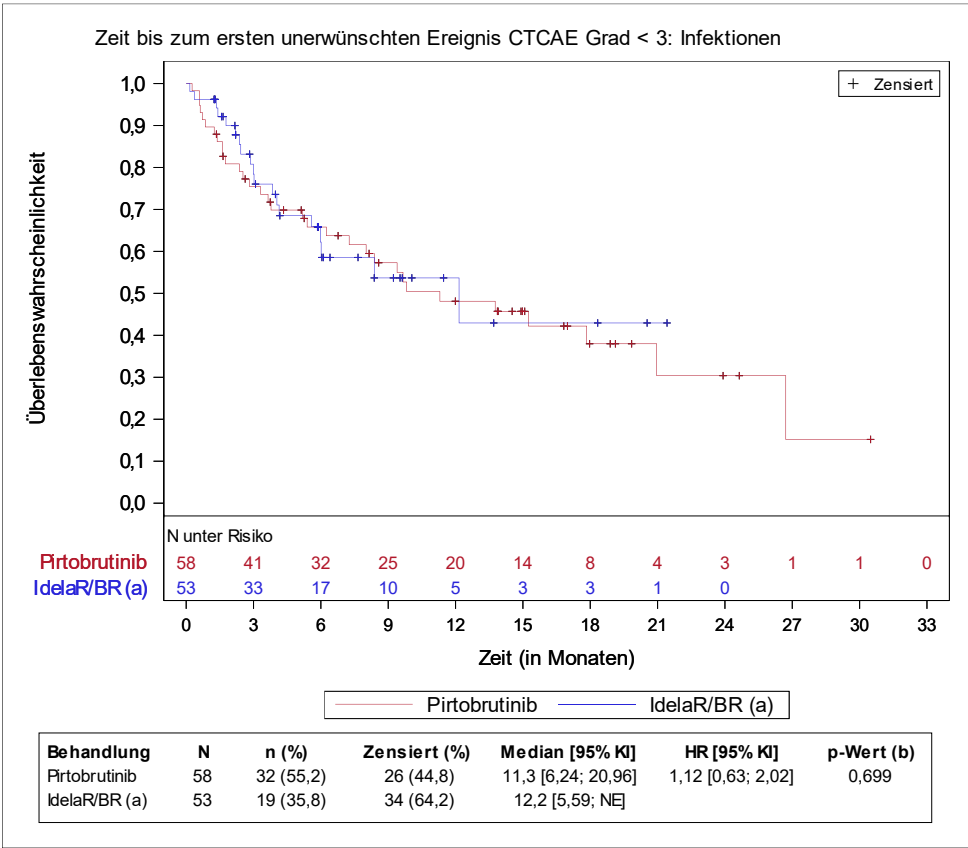
Abbildung 15.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in3aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

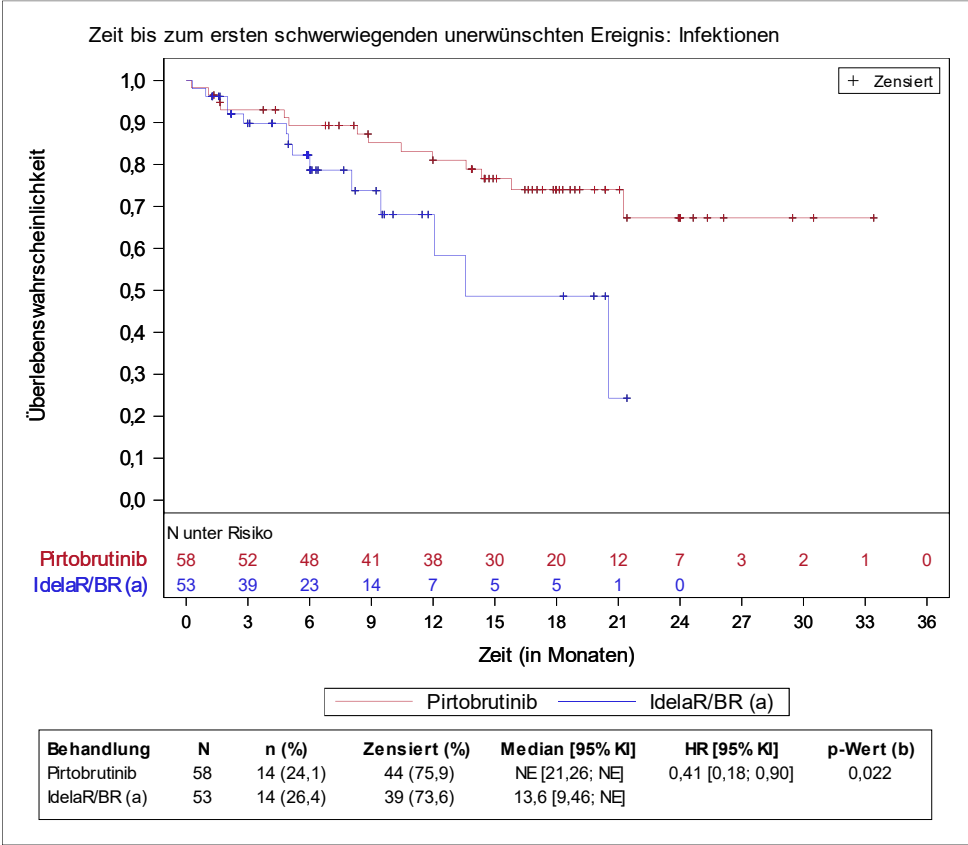
Abbildung 15.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen
Grad < 3: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 15.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_insaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Tabelle 16: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad)					
Safety	33/58 (56,9)	11,3 [6,24; 17,84]	22/53 (41,5)	11,8 [5,59; 20,53]	1,00 [0,57; 1,75] 0,998
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Infektionen ohne COVID-19					
Safety	13/58 (22,4)	NE [21,26; NE]	12/53 (22,6)	20,5 [12,02; NE]	0,50 [0,22; 1,13] 0,089
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen ohne COVID-19					
Safety	28/58 (48,3)	15,2 [7,26; NE]	15/53 (28,3)	12,2 [8,38; NE]	1,36 [0,71; 2,59] 0,354
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19					
Safety	13/58 (22,4)	NE [21,26; NE]	12/53 (22,6)	20,5 [12,02; NE]	0,46 [0,20; 1,05] 0,062

Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde.

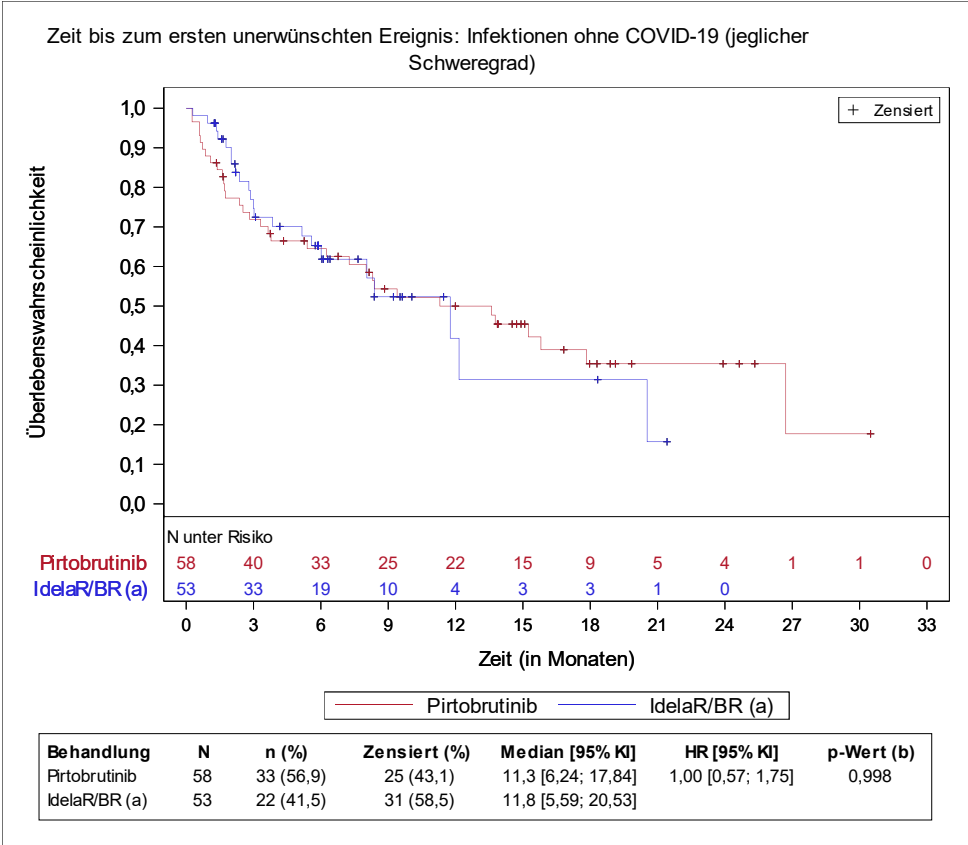
Infektionen ohne COVID-19: SOC Infections and infestations ohne PTs COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_inoaei_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

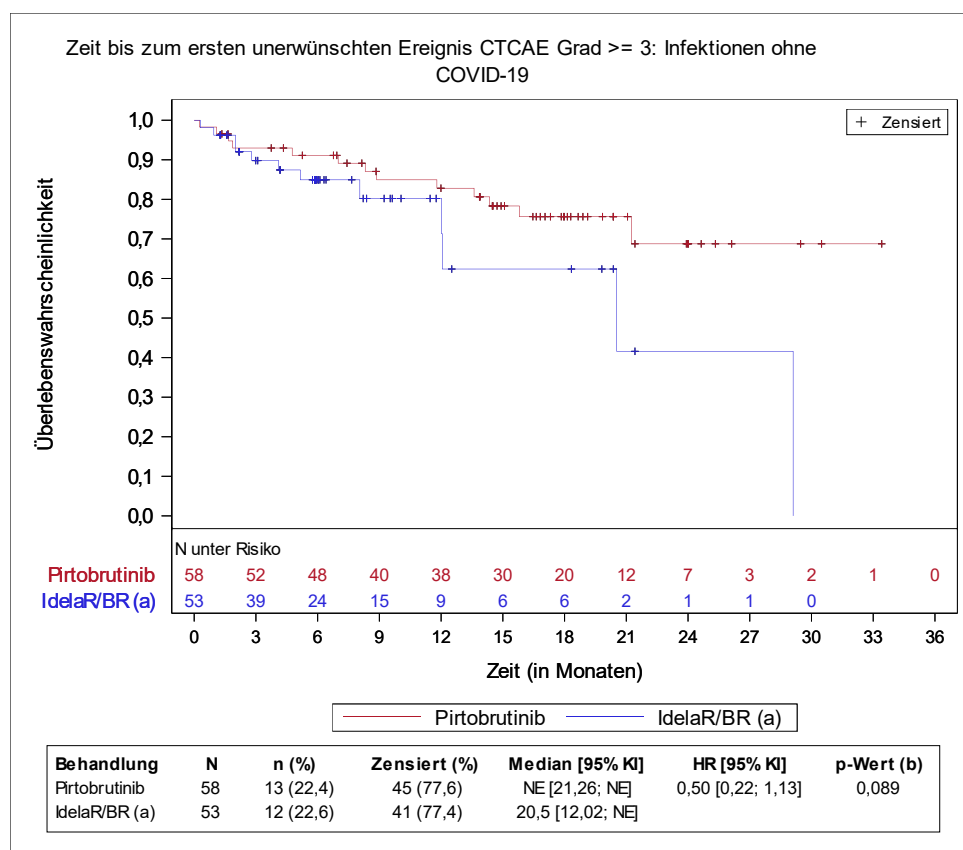
Abbildung 16.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inoaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 16.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

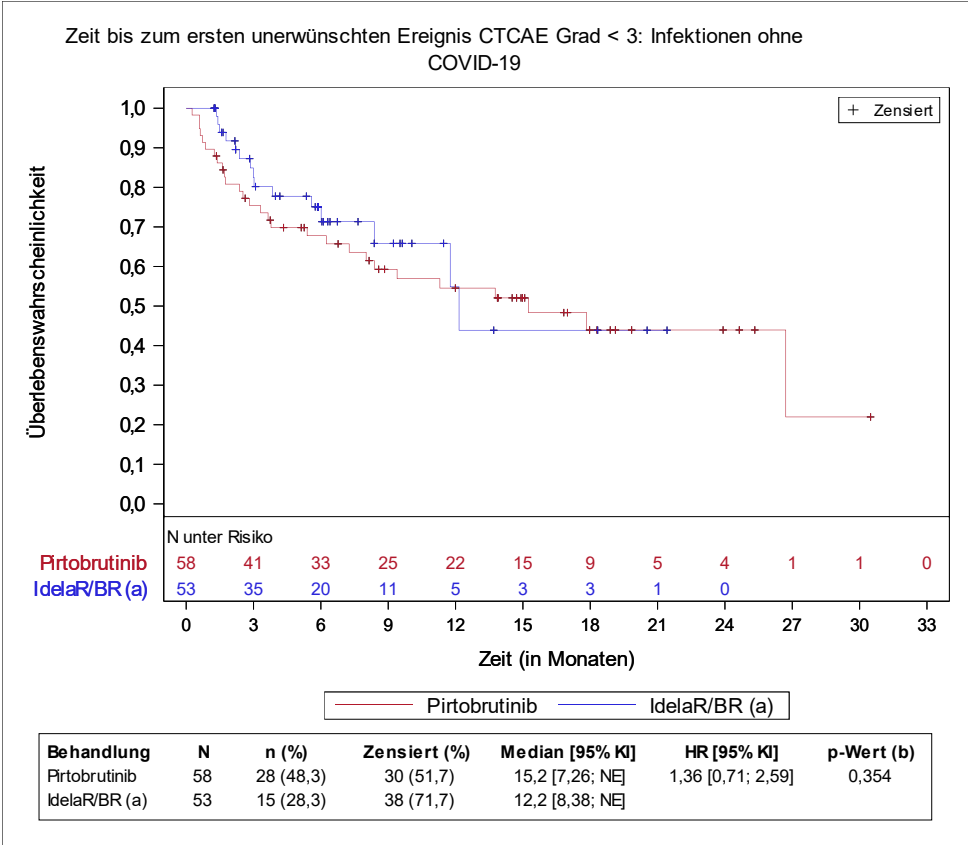
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino3aesi_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

14NOV2024 / 08:31

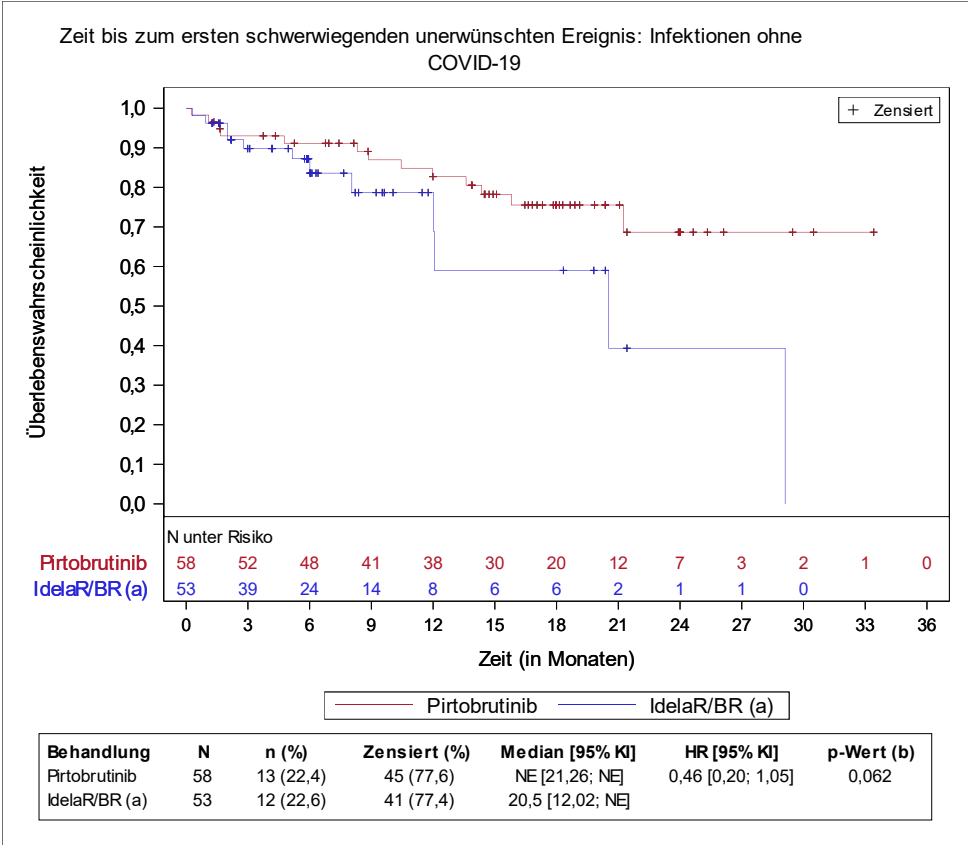
Abbildung 16.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 16.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

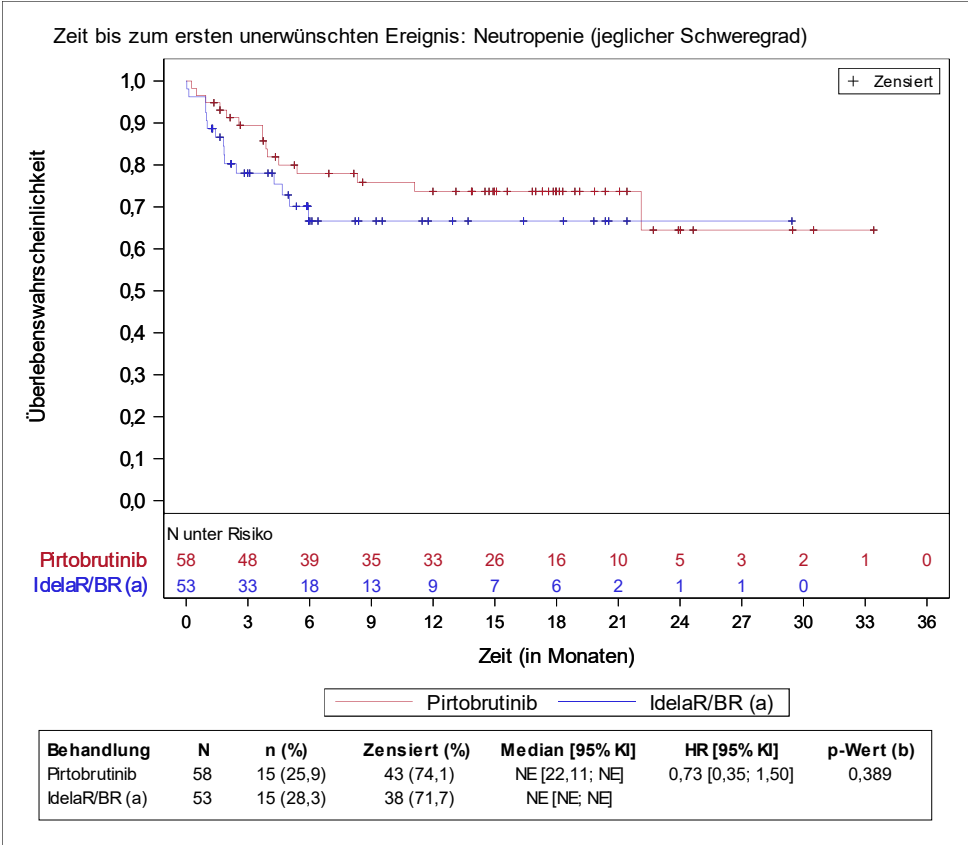
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aes_i_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_inosaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Tabelle 17: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a			
	Pirtobrutinib				
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad)					
Safety	15/58 (25,9)	NE [22,11; NE]	15/53 (28,3)	NE [NE; NE]	0,73 [0,35; 1,50] 0,389
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Neutropenie					
Safety	10/58 (17,2)	NE [22,11; NE]	11/53 (20,8)	NE [NE; NE]	0,65 [0,27; 1,57] 0,338
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Neutropenie					
Safety	8/58 (13,8)	NE [24,87; NE]	7/53 (13,2)	NE [NE; NE]	0,77 [0,27; 2,16] 0,616
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	1/53 (1,9)	NE [NE; NE]	0,40 [0,02; 8,25] 0,542
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde. Neutropenie PTs: Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutropenic sepsis, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_neaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

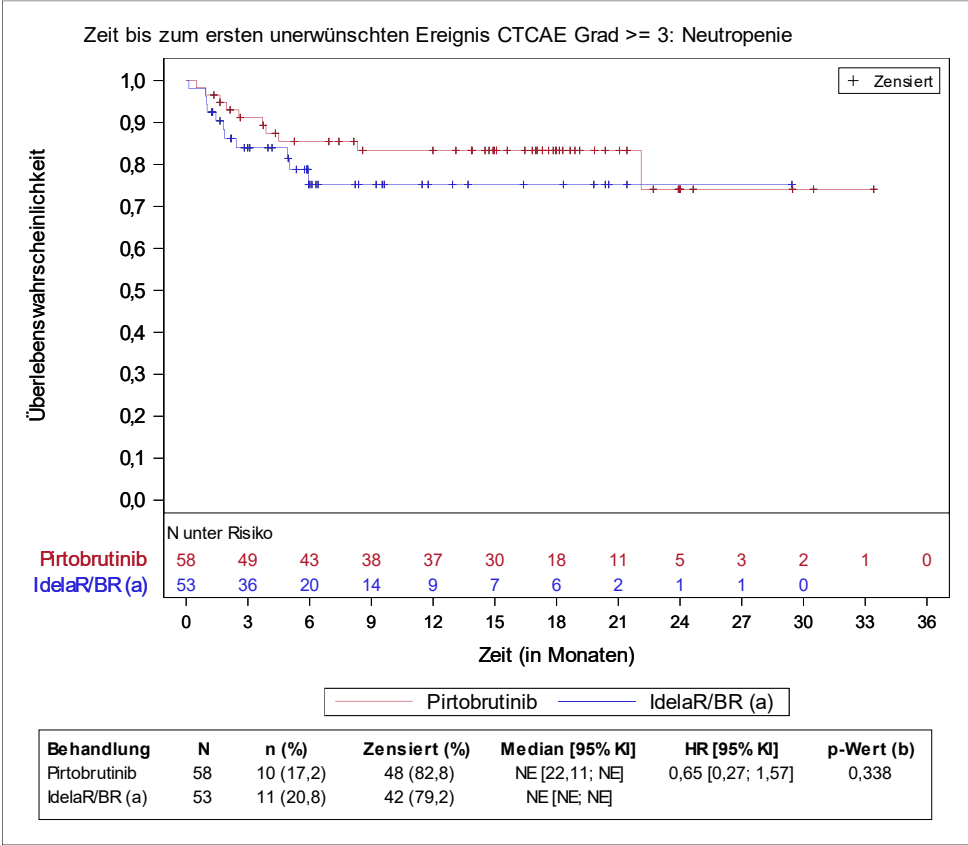
Abbildung 17.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_neaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

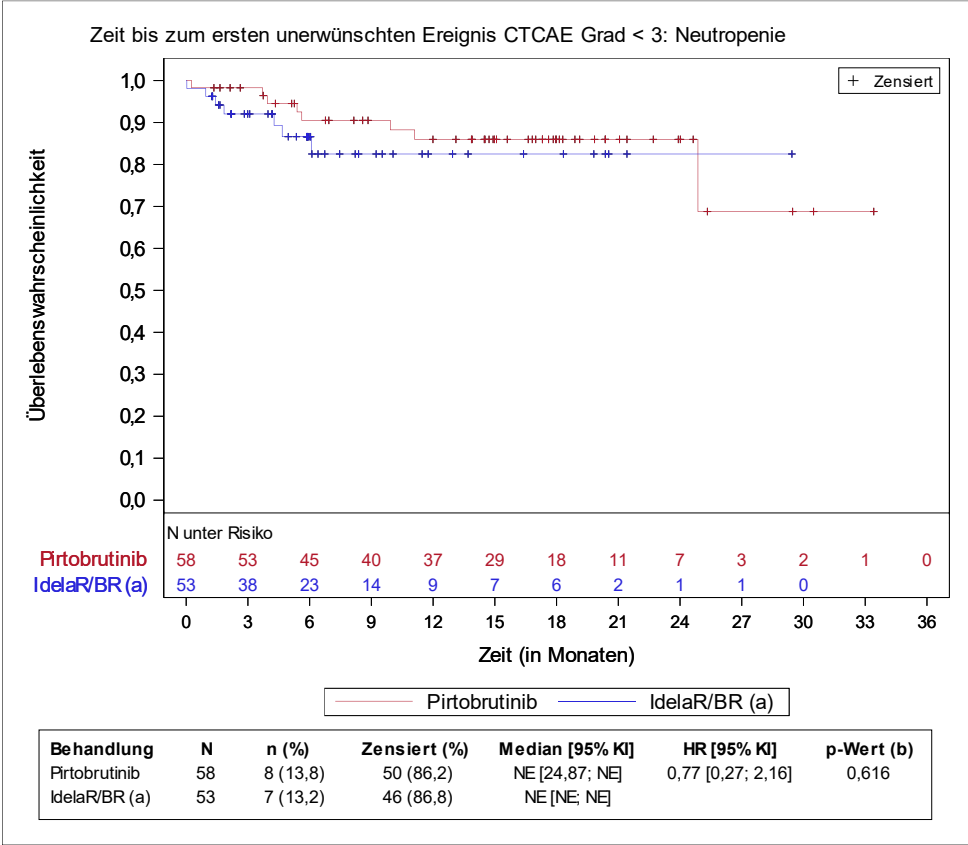
Abbildung 17.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ne3aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee
14NOV2024 / 08:31

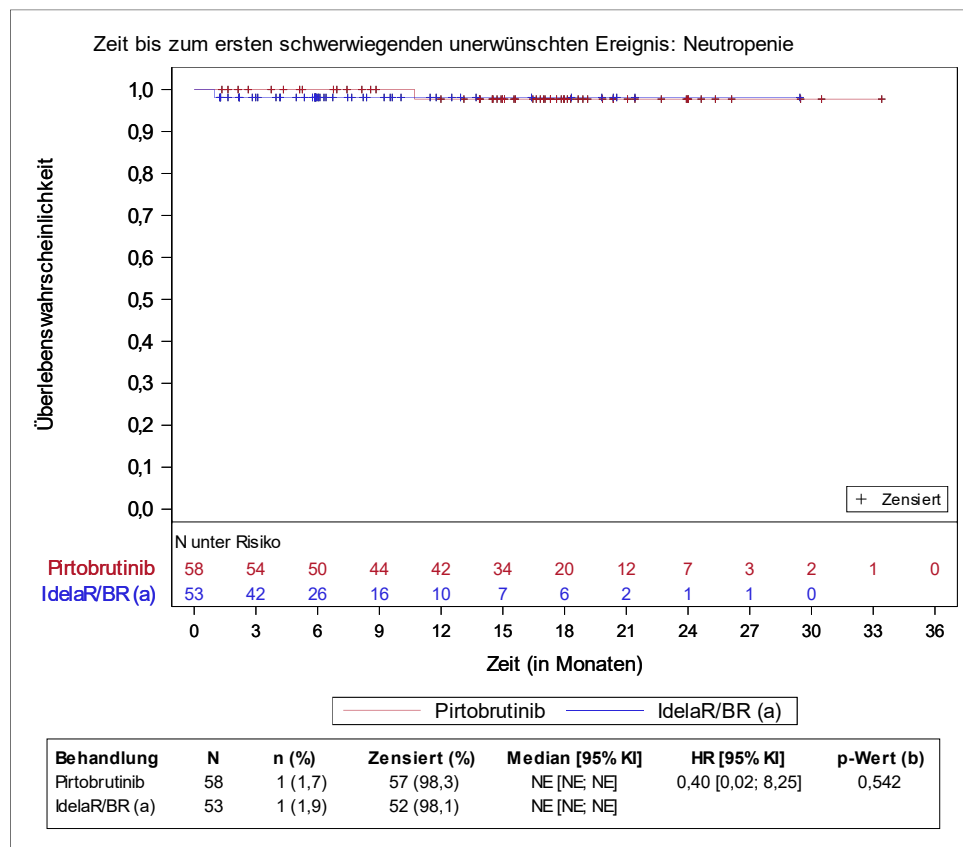
Abbildung 17.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Neutropenie
Grad < 3: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ne2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 17.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_nesaesi_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

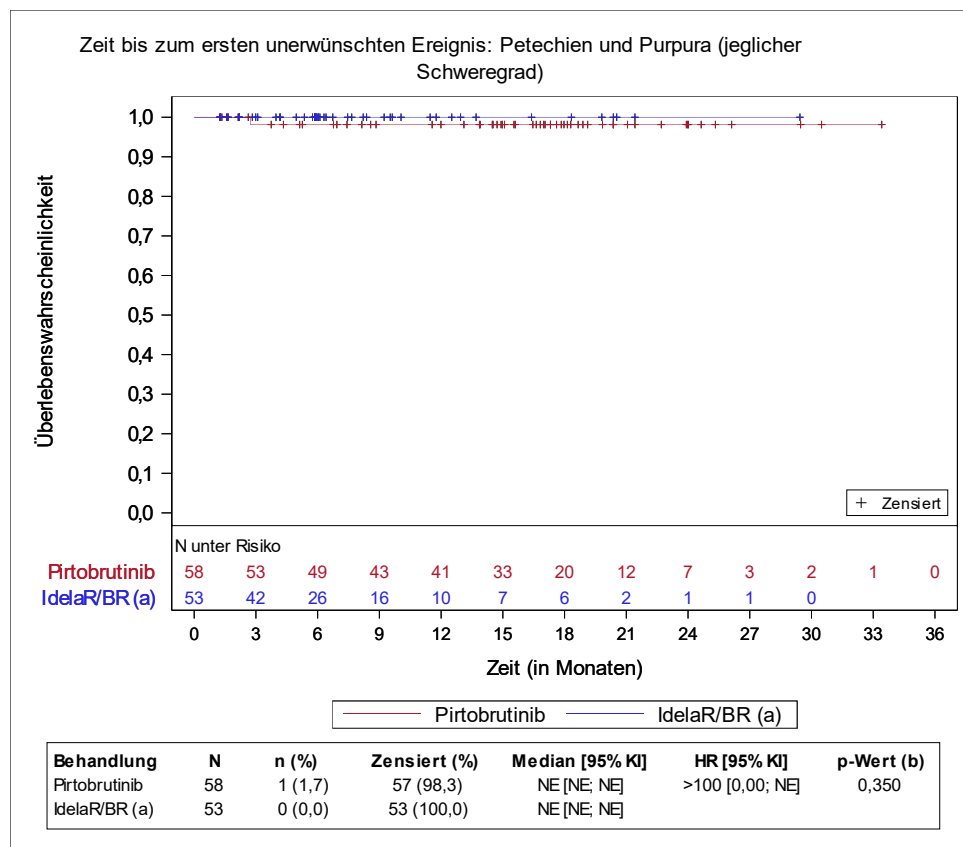
14NOV2024 / 08:31

Tabelle 18: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Petechien und Purpura aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a					
Pirtobrutinib					
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Petechien und Purpura (jeglicher Schweregrad)					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,350
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Petechien und Purpura					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Petechien und Purpura					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,350
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Petechien und Purpura					
Safety	0/58 (0,0)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreichbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde. Petechien und Purpura PTs: Petechiae, Purpura.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ppaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

Abbildung 18.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Petechien und Purpura (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

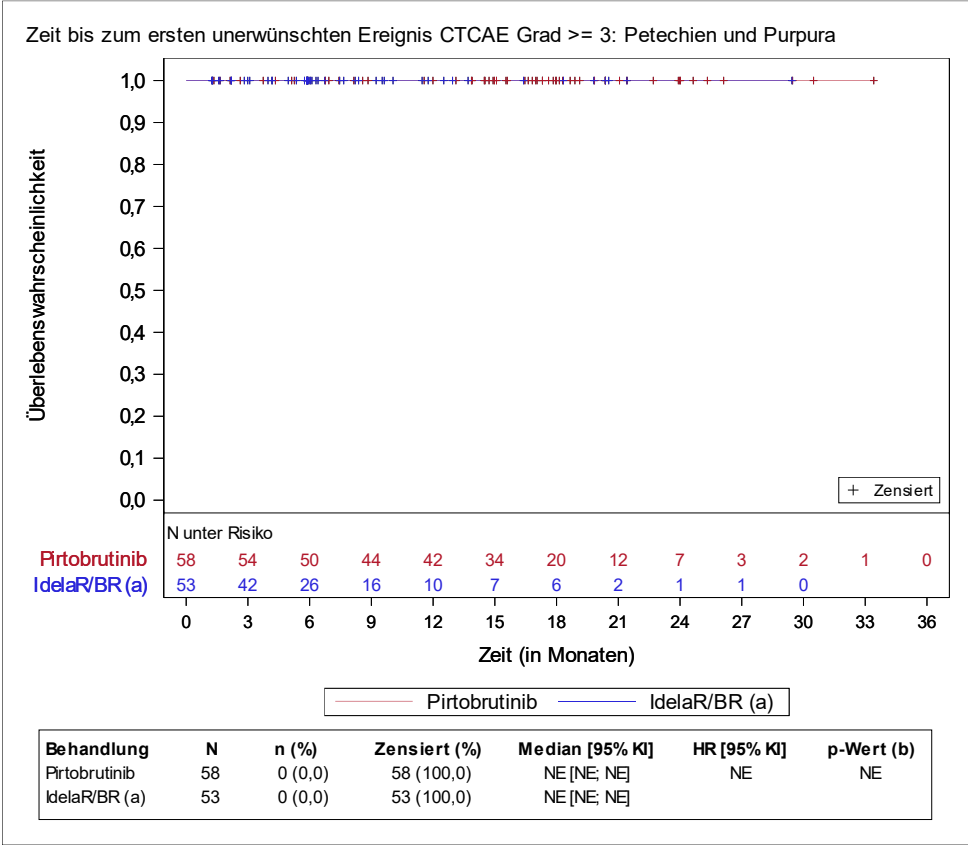
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aes_i_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ppaes_i_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

14NOV2024 / 08:31

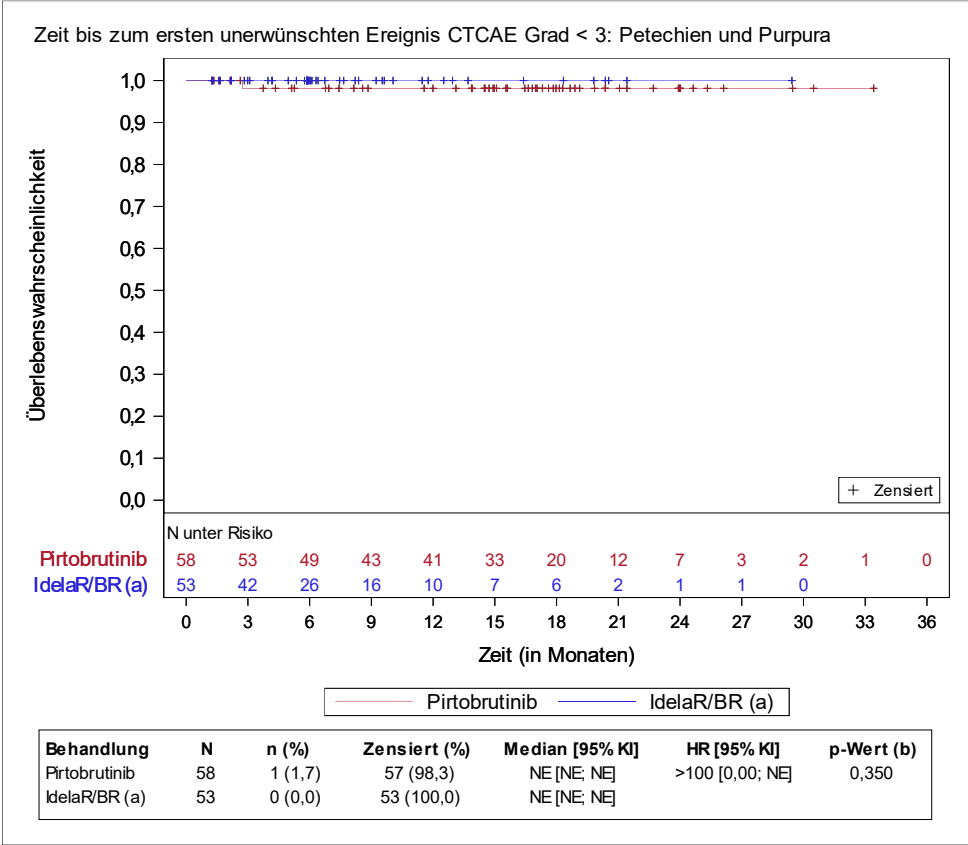
Abbildung 18.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Petechien und Purpura aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_pp3aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

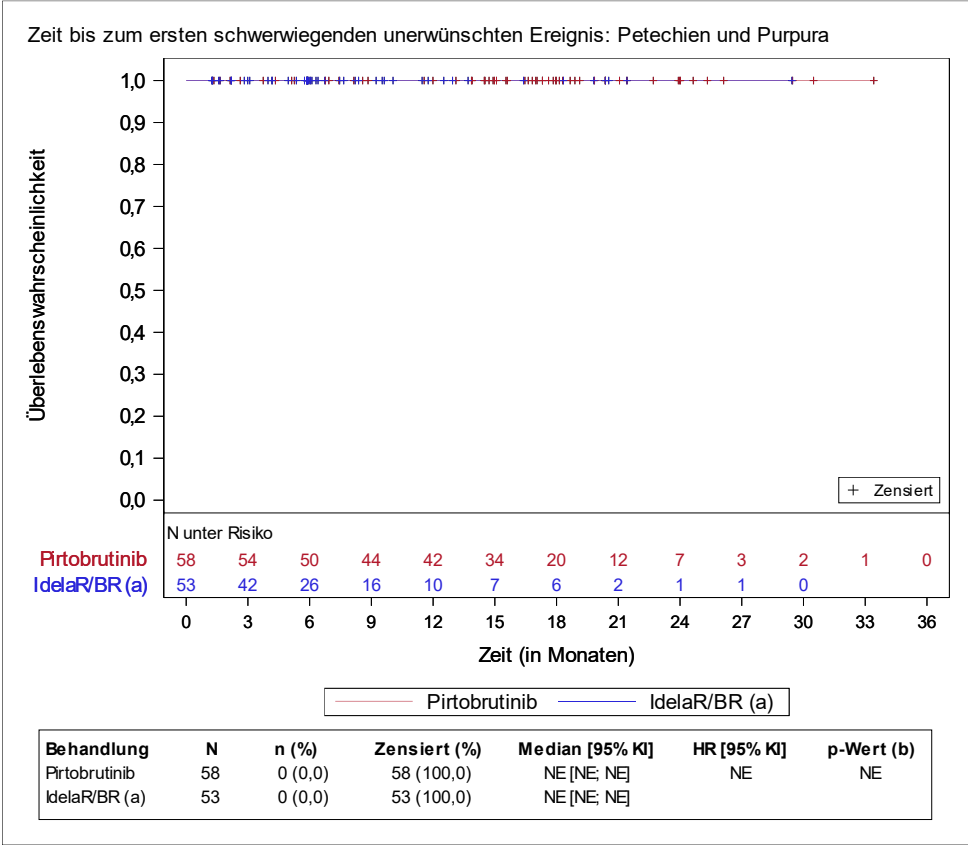
Abbildung 18.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Petechien und Purpura aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_pp2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 18.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Petechien und Purpura aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ppsaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea
14NOV2024 / 08:31

Tabelle 19: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

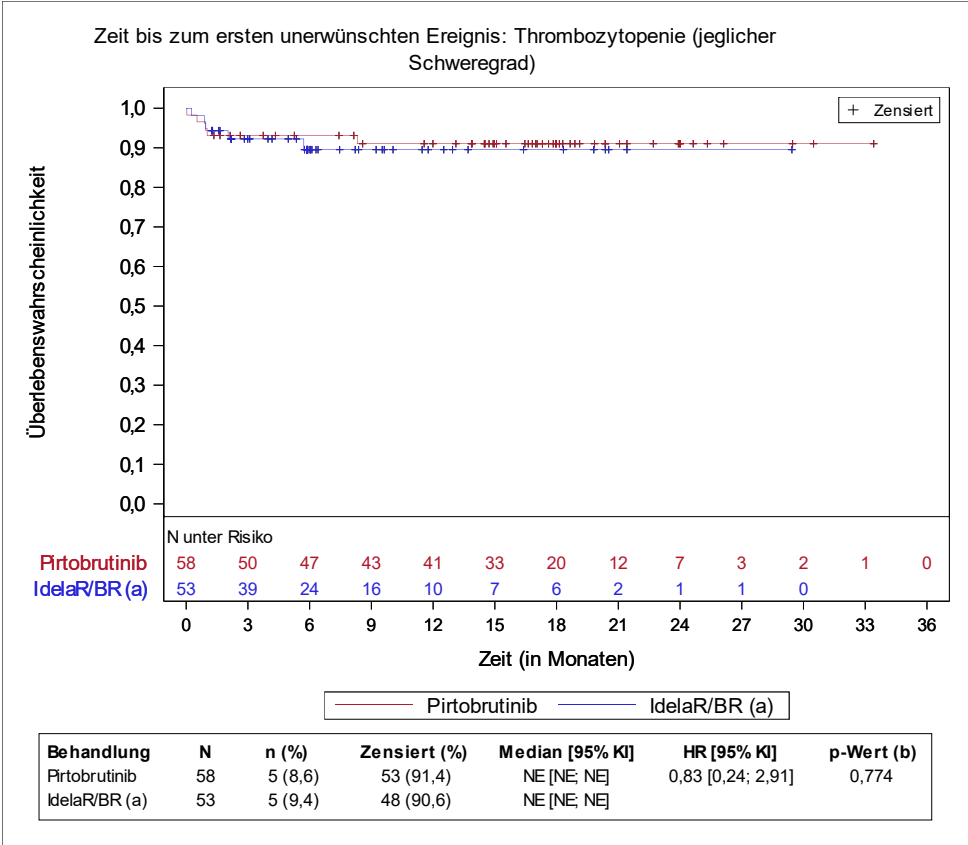
Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad)					
Safety	5/58 (8,6)	NE [NE; NE]	5/53 (9,4)	NE [NE; NE]	0,83 [0,24; 2,91] 0,774
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Thrombozytopenie					
Safety	3/58 (5,2)	NE [NE; NE]	1/53 (1,9)	NE [NE; NE]	2,10 [0,21; 20,78] 0,516
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Thrombozytopenie					
Safety	4/58 (6,9)	NE [NE; NE]	5/53 (9,4)	NE [NE; NE]	0,73 [0,20; 2,72] 0,637
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Thrombozytopenie					
Safety	1/58 (1,7)	NE [NE; NE]	0/53 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,369
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Patienten können in beiden Kategorien (Grade ≥ 3 und Grade < 3) gezählt werden, wenn bei ihnen das gleiche Ereignis mit unterschiedlichen Graden beobachtet wurde. Thrombozytopenie PTs: Platelet count decreased, Thrombocytopenia.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tcaesi_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:23

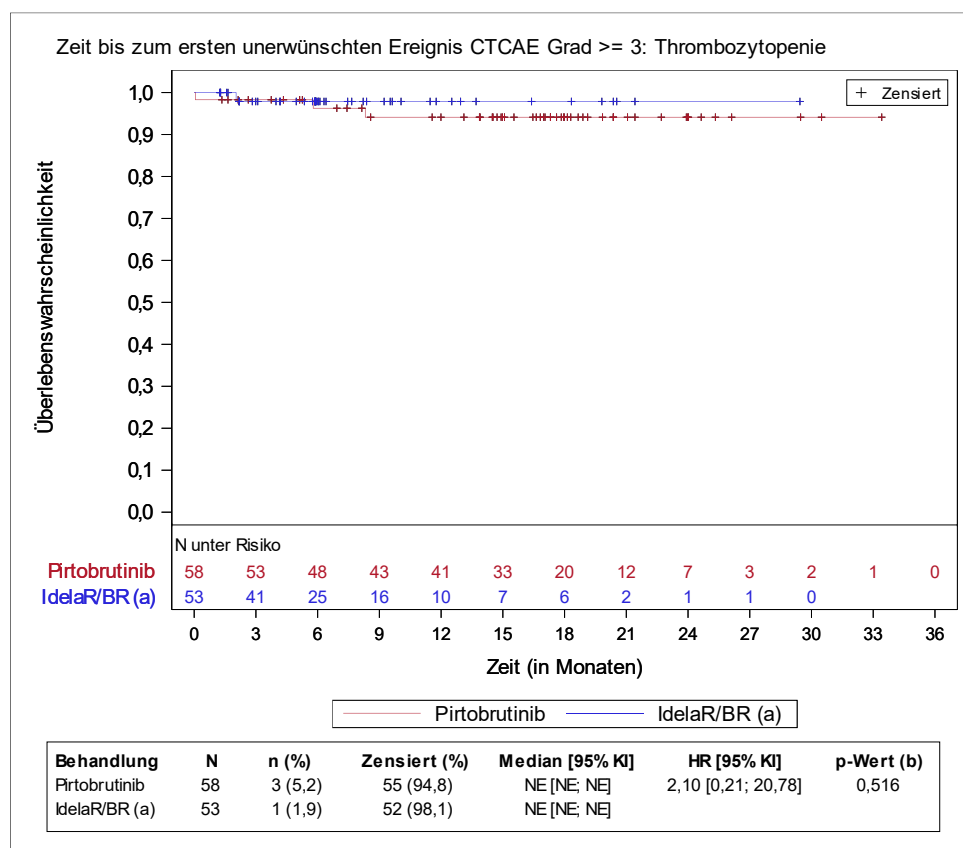
Abbildung 19.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Thrombozytopenie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tcaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 19.2: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

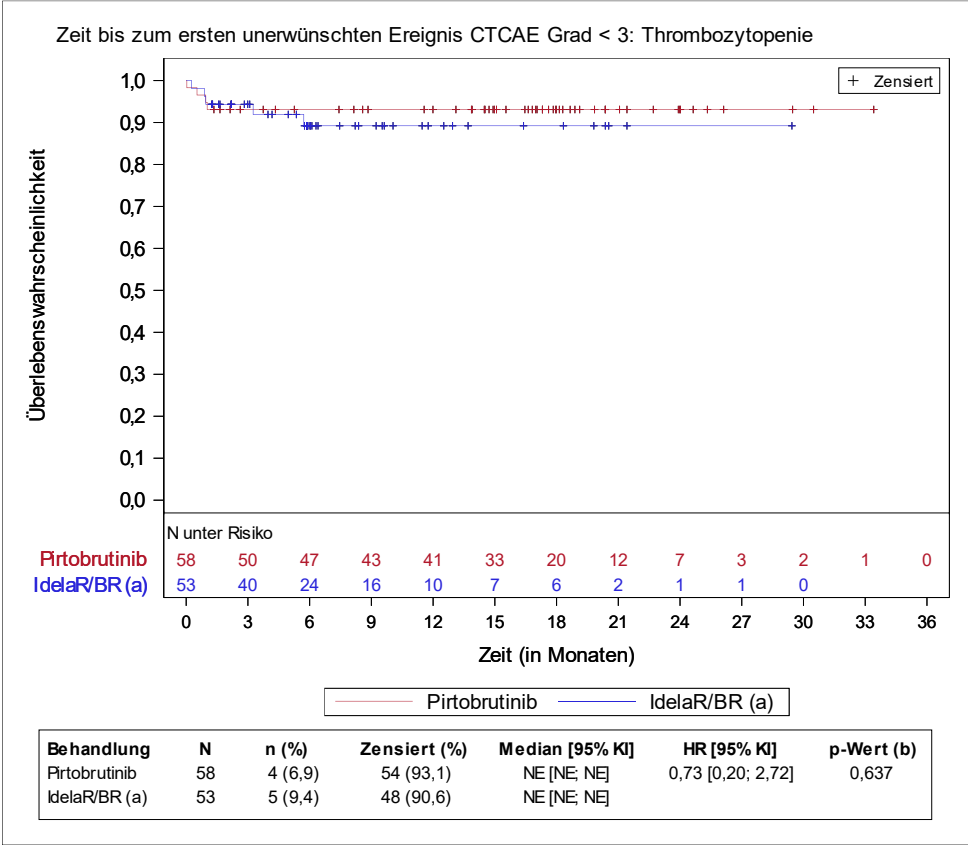
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tc3aesi_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttee

14NOV2024 / 08:31

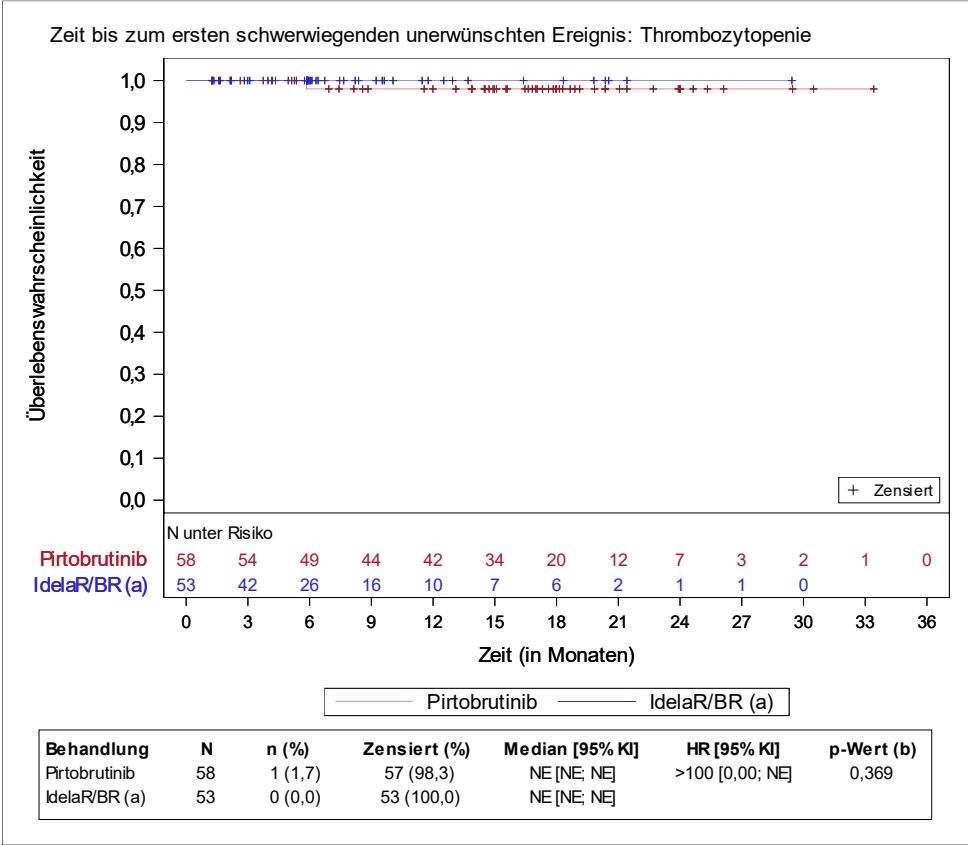
Abbildung 19.3: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tc2aesi_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Abbildung 19.4: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

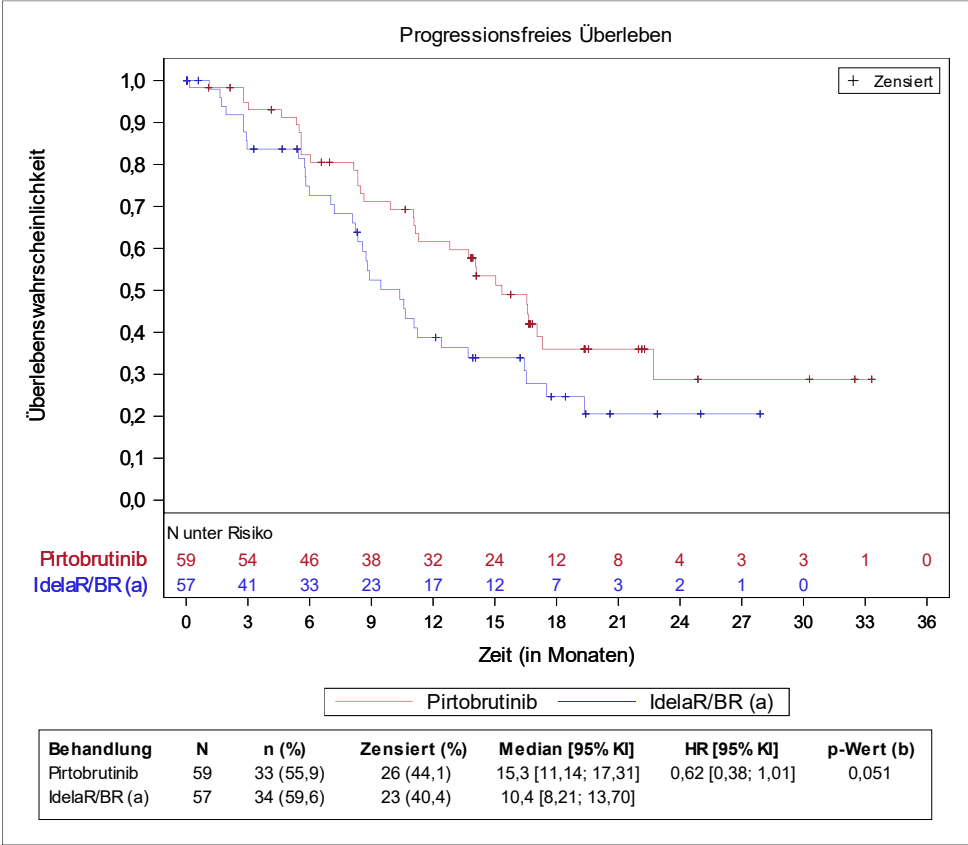
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aesi_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tcsaesi_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:31

Tabelle 20: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a			
	Pirtobrutinib				
		Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]		Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Population	n/N (%)		n/N (%)		
Progressionsfreies Überleben					
ITT	33/59 (55,9)	15,3 [11,14; 17,31]	34/57 (59,6)	10,4 [8,21; 13,70]	0,62 [0,38; 1,01] 0,051
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Progressionsfreies Überleben basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC).					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte1_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_pfsirc_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:18

Abbildung 20.1: Kaplan-Meier Plot für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Progressionsfreies Überleben basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC).

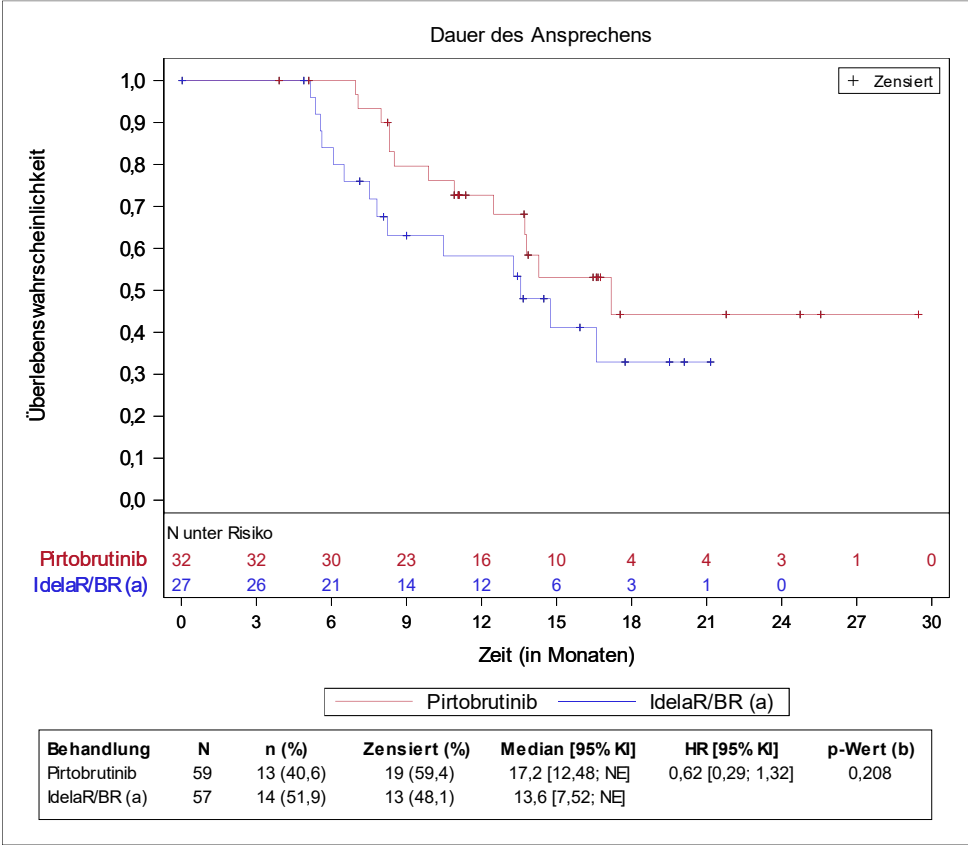
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_tte1_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_pfsirc_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:20

Tabelle 22: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a			
	Pirtobrutinib				
		Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]		Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Population	n/N (%)		n/N (%)		
Dauer des Ansprechens					
ITT	13/32 (40,6)	17,2 [12,48; NE]	14/27 (51,9)	13,6 [7,52; NE]	0,62 [0,29; 1,32] 0,208
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Das Ansprechen basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC) gemäß den iwCLL 2018 Ansprechkriterien. Partielle Remission mit gleichzeitiger Lymphozytose wird als Ansprechen gewertet.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte1_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_dor4_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:18

Abbildung 22.1: Kaplan-Meier Plot für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Das Ansprechen basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC) gemäß den iwCLL 2018 Ansprechkriterien.

Partielle Remission mit gleichzeitiger Lymphozytose wird als Ansprechen gewertet.

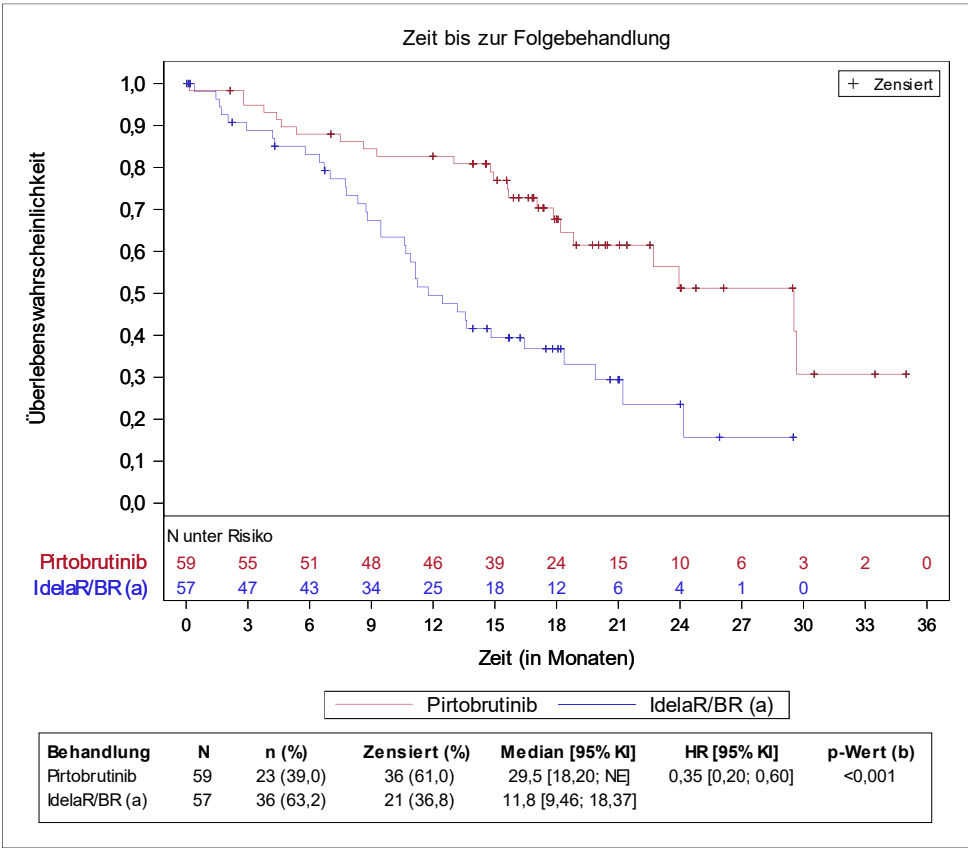
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_tte1_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_dor4_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:20

Tabelle 23: Ergebnisse für Zeit bis zur Folgebehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a					
	Pirtobrutinib				
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Folgebehandlung					
ITT	23/59 (39,0)	29,5 [18,20; NE]	36/57 (63,2)	11,8 [9,46; 18,37]	0,35 [0,20; 0,60] <0,001
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte1_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tnt_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:18

Abbildung 23.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zur Folgebehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_tte1_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_tnt_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adtte
14NOV2024 / 08:20

Tabelle 24: Ergebnisse für Gesamtansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Population	Pirtobrutinib	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a	Pirtobrutinib vs. Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR ^b [95% KI] p-Wert ^c	OR ^b [95% KI] p-Wert ^c	RD ^b [95% KI] p-Wert ^c
Gesamtansprechrates					
ITT	30/59 (50,8)	27/57 (47,4)	1,07 [0,74; 1,56] 0,649	1,15 [0,55; 2,38] 0,649	3,48 [-14,71; 21,67] 0,649
Gesamtansprechrates (einschließlich partieller Remission mit Lymphozytose)					
ITT	32/59 (54,2)	27/57 (47,4)	1,15 [0,80; 1,64] 0,401	1,32 [0,63; 2,73] 0,401	6,87 [-11,29; 25,02] 0,401

Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
 Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz in Prozentpunkten; RR: relatives Risiko.
 a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
 b: OR, RR und RD wurden von einer 4-Felder-Tafel geschätzt.
 c: 2-seitiger p-Wert basierend auf dem CMH-Test, mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable.
 Das Ansprechen basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC) gemäß den iwCLL 2018 Ansprechkriterien.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_orr_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_orr_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adrs

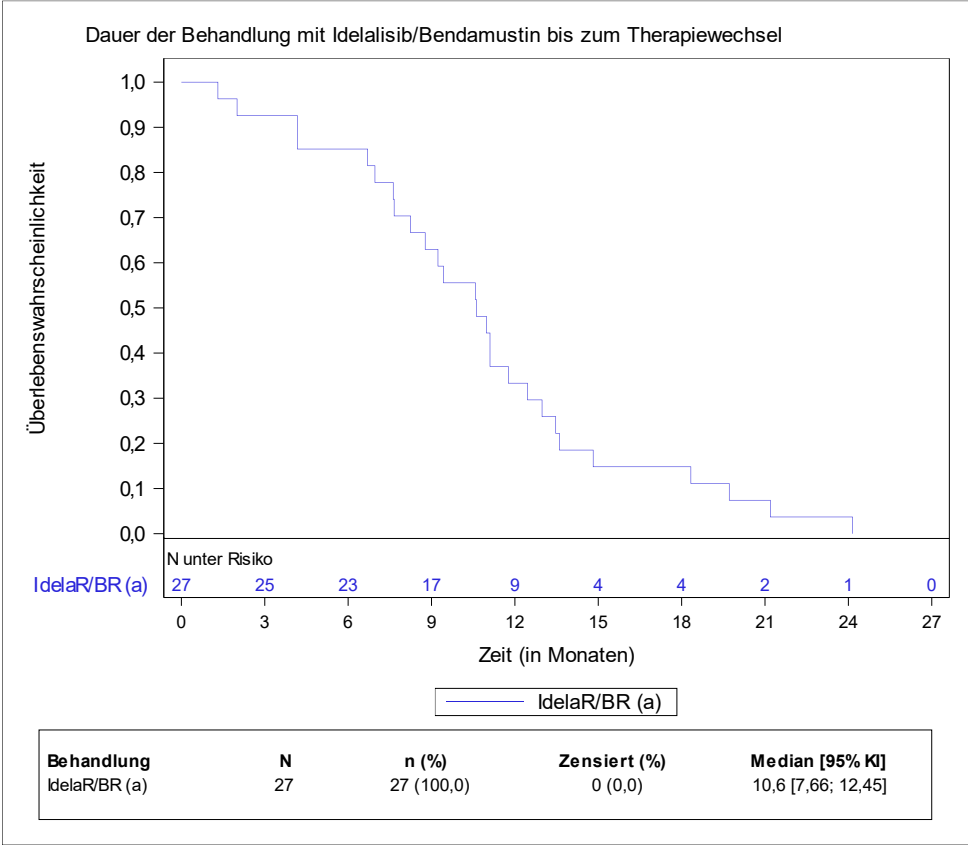
14NOV2024 / 08:21

Tabelle 25: Dauer der Behandlung mit Idelalisib/Bendamustin bis zum Therapiewechsel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Population	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a	
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]
Dauer der Behandlung mit Idelalisib/Bendamustin bis zum Therapiewechsel		
ITT	27/27 (100,0)	10,6 [7,66; 12,45]
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set (Crossover Population). Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. Dauer der Behandlung mit Idelalisib/Bendamustin bis zum Therapiewechsel wurde berechnet als (Datum des Therapiewechsels - Datum der ersten Gabe von Idelalisib/Bendamustin + 1 Tag)/30.4375		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_co_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ibscotta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl
14NOV2024 / 08:23

Abbildung 25.1: Kaplan-Meier Plot für Dauer der Behandlung mit Idelalisib/Bendamustin bis zum Therapiewechsel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set (Crossover Population).
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
Dauer der Behandlung mit Idelalisib/Bendamustin bis zum Therapiewechsel wurde berechnet als (Datum des Therapiewechsels - Datum der ersten Gabe von Idelalisib/Bendamustin + 1 Tag)/30.4375

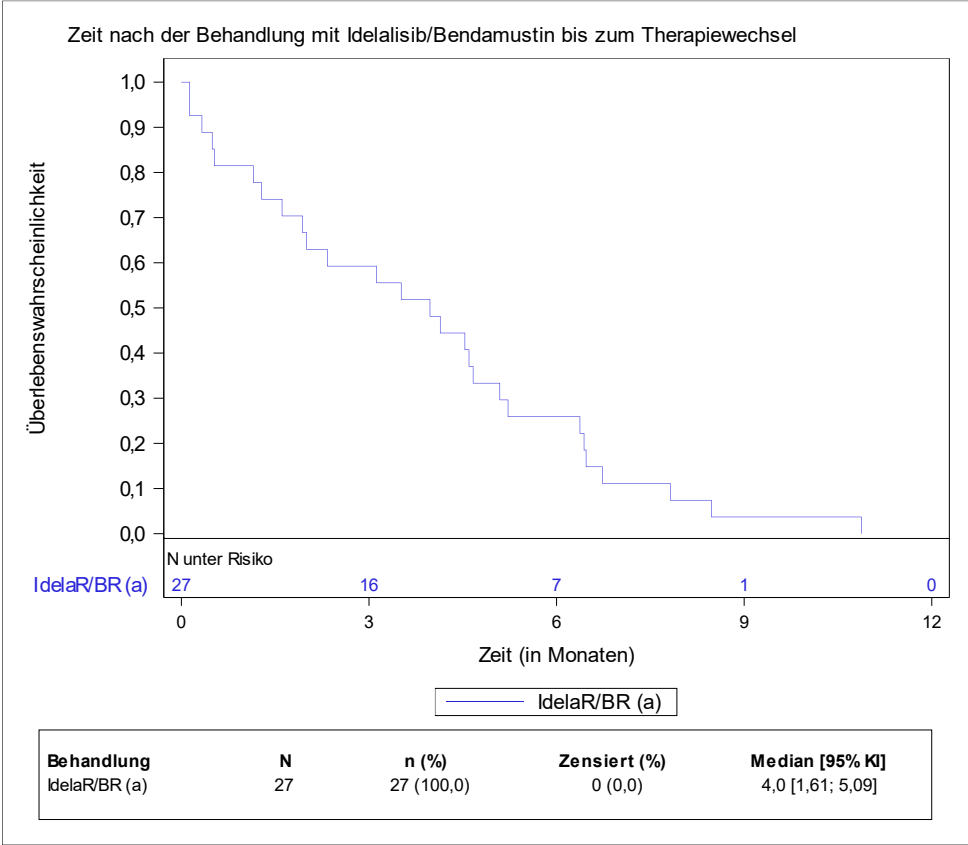
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_tte_co_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ibscsco_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl
14NOV2024 / 08:23

Tabelle 26: Zeit nach der Behandlung mit Idelalisib/Bendamustin bis zum Therapiewechsel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Population	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a	
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]
Zeit nach der Behandlung mit Idelalisib/Bendamustin bis zum Therapiewechsel		
ITT	27/27 (100,0)	4,0 [1,61; 5,09]
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set (Crossover Population). Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. Zeit nach der Behandlung mit Idelalisib/Bendamustin bis zum Therapiewechsel wurde berechnet als (Datum des Therapiewechsels - Datum der letzten Gabe von Idelalisib/Bendamustin + 1 Tag)/30.4375		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_co_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ibeco_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl
14NOV2024 / 08:23

Abbildung 26.1: Kaplan-Meier Plot für Zeit nach der Behandlung mit Idelalisib/Bendamustin bis zum Therapiewechsel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set (Crossover Population).
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
Zeit nach der Behandlung mit Idelalisib/Bendamustin bis zum Therapiewechsel wurde berechnet als (Datum des Therapiewechsels - Datum der letzten Gabe von Idelalisib/Bendamustin + 1 Tag)/30.4375

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_tte_co_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ibeco_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl
14NOV2024 / 08:23

Table 1: Summary of Patient Disposition - ITT subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=59) n (%)	IdelaR or BendaR (N=57) n (%)	IdelaR (N=34) n (%)	BendaR (N=23) n (%)
Randomized, but never treated	1 (1.7)	4 (7.0)	1 (2.9)	3 (13.0)
Treated	58 (98.3)	53 (93.0)	33 (97.1)	20 (87.0)
Pirtobrutinib				
On treatment*a	27 (45.8)	--	--	--
Off treatment*a	31 (52.5)	--	--	--
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive Disease	16 (27.1)	--	--	--
Pregnancy	0	--	--	--
Physician Decision	1 (1.7)	--	--	--
Protocol Deviation	0	--	--	--
Patient Decision	1 (1.7)	--	--	--
Withdrawal Of Consent	1 (1.7)	--	--	--
Lost To Follow-Up	0	--	--	--
Death	2 (3.4)	--	--	--
Adverse Event	10 (16.9)	--	--	--
Study Terminated By Sponsor	0	--	--	--
Other	0	--	--	--
Idelalisib				
On treatment*a	--	3 (5.3)	3 (8.8)	--
Off treatment*a	--	29 (50.9)	29 (85.3)	--
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive Disease	--	9 (15.8)	9 (26.5)	--

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=59) n (%)	IdelaR or BendaR (N=57) n (%)	IdelaR (N=34) n (%)	BendaR (N=23) n (%)
Pregnancy	--	0	0	--
Physician Decision	--	1 (1.8)	1 (2.9)	--
Protocol Deviation	--	0	0	--
Patient Decision	--	1 (1.8)	1 (2.9)	--
Withdrawal Of Consent	--	0	0	--
Lost To Follow-Up	--	0	0	--
Death	--	1 (1.8)	1 (2.9)	--
Adverse Event	--	17 (29.8)	17 (50.0)	--
Study Terminated By Sponsor	--	0	0	--
Other	--	0	0	--
Bendamustine				
Off treatment*a	--	20 (35.1)	--	20 (87.0)
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive Disease	--	3 (5.3)	--	3 (13.0)
Treatment Completed	--	12 (21.1)	--	12 (52.2)
Pregnancy	--	0	--	0
Physician Decision	--	1 (1.8)	--	1 (4.3)
Protocol Deviation	--	0	--	0
Patient Decision	--	3 (5.3)	--	3 (13.0)
Withdrawal Of Consent	--	0	--	0
Lost To Follow-Up	--	0	--	0
Death	--	1 (1.8)	--	1 (4.3)
Adverse Event	--	0	--	0
Study Terminated By Sponsor	--	0	--	0

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=59) n (%)	IdelaR or BendaR (N=57) n (%)	IdelaR (N=34) n (%)	BendaR (N=23) n (%)
Other	--	0	--	0
Rituximab				
Off treatment*a	--	53 (93.0)	33 (97.1)	20 (87.0)
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive Disease	--	4 (7.0)	1 (2.9)	3 (13.0)
Treatment Completed	--	32 (56.1)	20 (58.8)	12 (52.2)
Pregnancy	--	0	0	0
Physician Decision	--	3 (5.3)	2 (5.9)	1 (4.3)
Protocol Deviation	--	0	0	0
Patient Decision	--	4 (7.0)	1 (2.9)	3 (13.0)
Withdrawal Of Consent	--	0	0	0
Lost To Follow-Up	--	0	0	0
Death	--	2 (3.5)	1 (2.9)	1 (4.3)
Adverse Event	--	8 (14.0)	8 (23.5)	0
Study Terminated By Sponsor	--	0	0	0
Other	--	0	0	0
IdelaR or BendaR				
On any treatment*a	--	3 (5.3)	3 (8.8)	0
Off all treatment*a	--	50 (87.7)	30 (88.2)	20 (87.0)
Reason for discontinuation of last treatment				
Progressive Disease	--	12 (21.1)	9 (26.5)	3 (13.0)
Treatment Completed	--	14 (24.6)	2 (5.9)	12 (52.2)
Pregnancy	--	0	0	0
Physician Decision	--	2 (3.5)	1 (2.9)	1 (4.3)

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=59) n (%)	IdelaR or BendaR (N=57) n (%)	IdelaR (N=34) n (%)	BendaR (N=23) n (%)
Protocol Deviation	--	0	0	0
Patient Decision	--	4 (7.0)	1 (2.9)	3 (13.0)
Withdrawal Of Consent	--	0	0	0
Lost To Follow-Up	--	0	0	0
Death	--	3 (5.3)	2 (5.9)	1 (4.3)
Adverse Event	--	15 (26.3)	15 (44.1)	0
Study Terminated By Sponsor	--	0	0	0
Other	--	0	0	0
On post-treatment-discontinuation follow-up*a b	15 (25.4)	33 (57.9)	21 (61.8)	12 (52.2)
Off post-treatment-discontinuation follow-up*a b	17 (28.8)	21 (36.8)	10 (29.4)	11 (47.8)
Reason for end of study				
Death	12 (20.3)	13 (22.8)	8 (23.5)	5 (21.7)
Withdrawal Of Consent	4 (6.8)	7 (12.3)	1 (2.9)	6 (26.1)
Lost To Follow-Up	0	1 (1.8)	1 (2.9)	0
Study Terminated By Sponsor	0	0	0	0
Other	1 (1.7)	0	0	0
Data Cutoff: 29AUG2024; ITT Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects within category. a: At the time of data cut-off on 29AUG2024 b: Including patients who were off treatment and the patients who were randomized but never treated.				

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_disp_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_disp_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl_adds
14NOV2024 / 08:04

Table 2: Summary of Patient Disposition - Crossover Period - Crossover ITT subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=27) n (%)
Subjects who Crossed over to Pirtobrutinib*a	27 (47.4)
Pirtobrutinib	
On treatment*b	18 (66.7)
Off treatment*b	9 (33.3)
Reason for discontinuation of treatment	
Progressive Disease	4 (14.8)
Pregnancy	0
Physician Decision	0
Protocol Deviation	0
Patient Decision	0
Withdrawal Of Consent	0
Lost To Follow-Up	0
Death	4 (14.8)
Adverse Event	1 (3.7)
Study Terminated By Sponsor	0
Other	0
On post-treatment-discontinuation follow-up*b	3 (11.1)
Off post-treatment-discontinuation follow-up*b	6 (22.2)
Reason for end of study	
Death	6 (22.2)
Withdrawal Of Consent	0
Lost To Follow-Up	0
Study Terminated By Sponsor	0

	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=27) n (%)
Other	0
Data Cutoff: 29AUG2024; ITT Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in crossover population, who were randomized to Arm B and crossed over to receive at least 1 dose of Pirtobrutinib; n: number of subjects within that category. a: denominator is the total number of subjects randomized to Arm B b: At the time of data cut-off on 29AUG2024	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_disp_co_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_disp_co_ita.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl_adds
14NOV2024 / 08:04

Table 3: Summary of Concomitant Medications - Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
Patients with Concomitant Medication	57 (98.3)	53 (100)	33 (100)	20 (100)
AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM	18 (31.0)	18 (34.0)	13 (39.4)	5 (25.0)
LOSARTAN	3 (5.2)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
RAMIPRIL	3 (5.2)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
INDAPAMIDE;PERINDOPRIL ARGININE	2 (3.4)	0	0	0
AMLODIPINE BESILATE;INDAPAMIDE;PERINDOPRIL ARGININE	1 (1.7)	0	0	0
AMLODIPINE BESILATE;PERINDOPRIL ARGININE	1 (1.7)	0	0	0
AMLODIPINE;INDAPAMIDE;PERINDOPRIL	1 (1.7)	0	0	0
CANDESARTAN CILEXETIL	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ENALAPRIL MALEATE	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;LISINOPRIL	1 (1.7)	0	0	0
HYDROCHLOROTHIAZIDE;OLMESARTAN	1 (1.7)	0	0	0
HYDROCHLOROTHIAZIDE;VALSARTAN	1 (1.7)	0	0	0
IRBESARTAN	1 (1.7)	0	0	0
OLMESARTAN MEDOXOMIL	1 (1.7)	0	0	0
TELMISARTAN	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CANDESARTAN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CAPTAPRIL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ENALAPRIL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
HYDROCHLOROTHIAZIDE;LOSARTAN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;LOSARTAN POTASSIUM	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
LOSARTAN POTASSIUM	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
PERINDOPRIL ERBUMINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
VALSARTAN	0	3 (5.7)	1 (3.0)	2 (10.0)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	2 (3.4)	5 (9.4)	4 (12.1)	1 (5.0)
RASBURICASE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
SODIUM ZIRCONIUM CYCLOSILICATE	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
GLUTATHIONE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
OXYGEN	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
ANALGESICS	23 (39.7)	28 (52.8)	22 (66.7)	6 (30.0)
PARACETAMOL	14 (24.1)	23 (43.4)	19 (57.6)	4 (20.0)
PARACETAMOL;TRAMADOL HYDROCHLORIDE	4 (6.9)	0	0	0
GABAPENTIN	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
METAMIZOLE SODIUM	2 (3.4)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
PREGABALIN	2 (3.4)	3 (5.7)	3 (9.1)	0
TRAMADOL	2 (3.4)	0	0	0
CAFFEINE;CHLORPHENAMINE MALEATE;COW BEZOAR;PARACETAMOL	1 (1.7)	0	0	0
CHLORPHENAMINE MALEATE;PARACETAMOL	1 (1.7)	0	0	0
CODEINE	1 (1.7)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
CODEINE PHOSPHATE;IBUPROFEN	1 (1.7)	0	0	0
DIHYDROCODEINE	1 (1.7)	0	0	0
FENTANYL	1 (1.7)	0	0	0
HYDROMORPHONE	1 (1.7)	0	0	0
METAMIZOLE	1 (1.7)	0	0	0
NALBUPHINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
OXYCODONE HYDROCHLORIDE;PARACETAMOL	1 (1.7)	0	0	0
OXYCODONE;PARACETAMOL	1 (1.7)	0	0	0
PIZOTIFEN	1 (1.7)	0	0	0
SUFENTANIL	1 (1.7)	0	0	0
SUMATRIPTAN	1 (1.7)	0	0	0
ACETYLSALICYLIC ACID	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
BUPRENORPHINE;NALOXONE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CODEINE PHOSPHATE;PARACETAMOL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
HYDROCODONE;PARACETAMOL	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
MORPHINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
MORPHINE SULFATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
OXYCODONE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
PETHIDINE	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
ANESTHETICS	4 (6.9)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
ETOMIDATE	1 (1.7)	0	0	0
FENTANYL	1 (1.7)	0	0	0
LIDOCAINE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
PROPOFOL	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ANTI-ACNE PREPARATIONS	1 (1.7)	0	0	0
CLINDAMYCIN PHOSPHATE	1 (1.7)	0	0	0
ANTI-PARKINSON DRUGS	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ROPINIROLE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ANTI-ANEMIC PREPARATIONS	6 (10.3)	8 (15.1)	5 (15.2)	3 (15.0)
CYANOCOBALAMIN	2 (3.4)	2 (3.8)	0	2 (10.0)
MECOBALAMIN	2 (3.4)	0	0	0
ERYTHROPOIETIN	1 (1.7)	0	0	0
ERYTHROPOIETIN HUMAN	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
FERROUS SUCCINATE	1 (1.7)	0	0	0
FERROUS SULFATE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
FOLIC ACID	1 (1.7)	4 (7.5)	3 (9.1)	1 (5.0)
ROXADUSTAT	1 (1.7)	0	0	0
VITAMIN B12 NOS	1 (1.7)	0	0	0
LEVOMEFOLIC ACID	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	34 (58.6)	36 (67.9)	26 (78.8)	10 (50.0)
SULFAMETHOXAZOLE;TRIMETHOPRIM	14 (24.1)	28 (52.8)	23 (69.7)	5 (25.0)
LEVOFLOXACIN	8 (13.8)	4 (7.5)	3 (9.1)	1 (5.0)
AMOXICILLIN	7 (12.1)	5 (9.4)	3 (9.1)	2 (10.0)
AMOXICILLIN TRIHYDRATE;CLAVULANATE POTASSIUM	6 (10.3)	4 (7.5)	3 (9.1)	1 (5.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
AMOXICILLIN;CLAVULANIC ACID	6 (10.3)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
CIPROFLOXACIN	4 (6.9)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
AZITHROMYCIN	3 (5.2)	4 (7.5)	3 (9.1)	1 (5.0)
DOXYCYCLINE	3 (5.2)	3 (5.7)	3 (9.1)	0
CEFTRIAZONE	2 (3.4)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
CLARITHROMYCIN	2 (3.4)	0	0	0
NITROFURANTOIN	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
AMOXICILLIN SODIUM;CLAVULANATE POTASSIUM	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
AMOXICILLIN TRIHYDRATE	1 (1.7)	0	0	0
AMOXICILLIN;CLAVULANATE POTASSIUM	1 (1.7)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
CEFAZOLIN SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
CEFEPIME	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CEFIXIME	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CEFOPERAZONE SODIUM;SULBACTAM SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
CEFOTAXIME SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
CEFPODOXIME	1 (1.7)	0	0	0
CEFTRIAZONE SODIUM	1 (1.7)	3 (5.7)	3 (9.1)	0
CEFUROXIME	1 (1.7)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
CLAVULANIC ACID	1 (1.7)	0	0	0
ERYTHROMYCIN CYCLOCARBONATE	1 (1.7)	0	0	0
MEROPENEM	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
NORFLOXACIN	1 (1.7)	0	0	0
PHENOXYMETHYLPENICILLIN	1 (1.7)	0	0	0
PIPERACILLIN SODIUM;TAZOBACTAM SODIUM	1 (1.7)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
AMIKACIN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
AZITHROMYCIN DIHYDRATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CEFDINIR	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
CEFEPIME HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CEFTAZIDIME	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
CEFUROXIME AXETIL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
FURAZIDIN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
LEVOFLOXACIN LACTATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
PIPERACILLIN;TAZOBACTAM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
TAZOBACTAM	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
TEICOPLANIN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS FOR DERMATOLOGICAL USE	3 (5.2)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
ACICLOVIR	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BACITRACIN;LIDOCAINE HYDROCHLORIDE;NEOMYCIN SULFATE;POLYMYXIN B SULFATE	1 (1.7)	0	0	0
IMIQUIMOD	1 (1.7)	0	0	0
MUPIROCIN	1 (1.7)	0	0	0
NEOMYCIN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS	7 (12.1)	6 (11.3)	4 (12.1)	2 (10.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
BACILLUS MESENTERICUS;CLOSTRIDIUM BUTYRICUM;ENTEROCOCCUS FAECALIS	2 (3.4)	0	0	0
ANTIBIOTICS	1 (1.7)	0	0	0
ATROPINE SULFATE;DIPHENOXYLATE	1 (1.7)	0	0	0
ENTEROCOCCUS FAECALIS	1 (1.7)	0	0	0
LOPERAMIDE	1 (1.7)	0	0	0
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	3 (5.7)	3 (9.1)	0
RIFAXIMIN	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
SACCHAROMYCES BOULARDII	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BACILLUS LICHENFORMIS	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BISMUTH SUBSALICYLATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
MONTMORILLONITE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	6 (10.3)	20 (37.7)	5 (15.2)	15 (75.0)
ONDANSETRON	4 (6.9)	7 (13.2)	3 (9.1)	4 (20.0)
PROCHLORPERAZINE MALEATE	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	4 (7.5)	0	4 (20.0)
TROPISETRON HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	2 (3.8)	0	2 (10.0)
AZASETRON HYDROCHLORIDE;SODIUM CHLORIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
DIMENHYDRINATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
DOLASETRON MESILATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
FOSAPREPITANT MEGLUMINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
GLUCOSE;TROPISETRON	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
GRANISETRON	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
GRANISETRON HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	0	3 (5.7)	0	3 (15.0)
PALONOSETRON	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
PALONOSETRON HYDROCHLORIDE	0	5 (9.4)	0	5 (25.0)
PROCHLORPERAZINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
PROMETHAZINE	0	3 (5.7)	1 (3.0)	2 (10.0)
ANTIEPILEPTICS	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CLONAZEPAM	1 (1.7)	0	0	0
OXCARBAZEPINE	1 (1.7)	0	0	0
ETHOSUXIMIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
PRIMIDONE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	1 (1.7)	3 (5.7)	1 (3.0)	2 (10.0)
CLOTRIMAZOLE	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
TERBINAFINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
TOLNAFTATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ANTIGOUT PREPARATIONS	26 (44.8)	26 (49.1)	20 (60.6)	6 (30.0)
ALLOPURINOL	21 (36.2)	23 (43.4)	18 (54.5)	5 (25.0)
FEBUXOSTAT	5 (8.6)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
BENZBROMARONE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ANTIHEMORRHAGICS	1 (1.7)	2 (3.8)	0	2 (10.0)
PHYTOMENADIONE	1 (1.7)	0	0	0
CAFFEIC ACID	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
HETROMBOPAG OLAMINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
RECOMBINANT HUMAN THROMBOPOIETIN	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	7 (12.1)	35 (66.0)	21 (63.6)	14 (70.0)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2 (3.4)	6 (11.3)	3 (9.1)	3 (15.0)
LORATADINE	2 (3.4)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
CETIRIZINE	1 (1.7)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
DIMENHYDRINATE	1 (1.7)	0	0	0
EBASTINE	1 (1.7)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
AZELASTINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
BILASTINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	0	7 (13.2)	4 (12.1)	3 (15.0)
CHLOROPYRAMINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CHLORPHENAMINE	0	7 (13.2)	5 (15.2)	2 (10.0)
CHLORPHENAMINE MALEATE	0	5 (9.4)	2 (6.1)	3 (15.0)
CLEMASTINE FUMARATE	0	2 (3.8)	0	2 (10.0)
DIMETINDENE MALEATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
DIPHENHYDRAMINE	0	7 (13.2)	5 (15.2)	2 (10.0)
FEXOFENADINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
LEVOCETIRIZINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
MIZOLASTINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
OXATOMIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ANTIHYPERTENSIVES	2 (3.4)	3 (5.7)	3 (9.1)	0
DOXAZOSIN	1 (1.7)	3 (5.7)	3 (9.1)	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
HYDRALAZINE	1 (1.7)	0	0	0
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	6 (10.3)	14 (26.4)	4 (12.1)	10 (50.0)
IBUPROFEN	3 (5.2)	4 (7.5)	1 (3.0)	3 (15.0)
LOXOPROFEN SODIUM	2 (3.4)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
DEXIBUPROFEN	1 (1.7)	0	0	0
DICLOFENAC POTASSIUM	1 (1.7)	0	0	0
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	1 (1.7)	0	0	0
BAICALIN;BUFFALO HORN;CHOLIC ACID;CONCHA MARGARITIFERA;GARDENIA JASMINOIDES FRUIT;HYODEOXYCHOLIC ACID;ISATIS TINCTORIA SUBSP. TINCTORIA ROOT;LONICERA JAPONICA FLOWER	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
DICLOFENAC SODIUM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
INDOMETACIN	0	2 (3.8)	0	2 (10.0)
KETOROLAC	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
MELOXICAM	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
NABUMETONE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
NAPROXEN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
NAPROXEN SODIUM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
PALMIDROL	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
PARECOXIB SODIUM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ANTIMYCOBACTERIALS	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
DAPSONE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	2 (3.4)	3 (5.7)	3 (9.1)	0
POSACONAZOLE	1 (1.7)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
VORICONAZOLE	1 (1.7)	0	0	0
FLUCONAZOLE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
NYSTATIN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
PENTAMIDINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ANTIPROTOZOALS	3 (5.2)	3 (5.7)	3 (9.1)	0
ATOVAQUONE	1 (1.7)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
METRONIDAZOLE	1 (1.7)	0	0	0
PENTAMIDINE ISETHIONATE	1 (1.7)	0	0	0
PENTAMIDINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ANTIPRURITICS, INCL. ANTIHISTAMINES, ANESTHETICS, ETC.	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ANTIPSORIATICS	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BETAMETHASONE;CALCIPOTRIOL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ANTITHROMBOTIC AGENTS	19 (32.8)	11 (20.8)	7 (21.2)	4 (20.0)
APIXABAN	6 (10.3)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ACETYLSALICYLIC ACID	5 (8.6)	4 (7.5)	1 (3.0)	3 (15.0)
RIVAROXABAN	5 (8.6)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
ENOXAPARIN	2 (3.4)	0	0	0
EDOXABAN TOSILATE MONOHYDRATE	1 (1.7)	0	0	0
ENOXAPARIN SODIUM	1 (1.7)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
HEPARIN SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
LUMBROKINASE	1 (1.7)	0	0	0
TICAGRELOR	1 (1.7)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
CLOPIDOGREL BISULFATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
EDOXABAN	0	2 (3.8)	2 (6.1)	0
ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	21 (36.2)	29 (54.7)	20 (60.6)	9 (45.0)
ACICLOVIR	13 (22.4)	20 (37.7)	15 (45.5)	5 (25.0)
NIRMATRELVIR;RITONAVIR	5 (8.6)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
ENTECAVIR	2 (3.4)	6 (11.3)	1 (3.0)	5 (25.0)
MOLNUPIRAVIR	2 (3.4)	0	0	0
OSELTAMIVIR	2 (3.4)	0	0	0
VALACICLOVIR	2 (3.4)	5 (9.4)	4 (12.1)	1 (5.0)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	2 (3.4)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
LAMIVUDINE	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
NIRMATRELVIR	1 (1.7)	0	0	0
REMDESIVIR	1 (1.7)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
RITONAVIR	1 (1.7)	0	0	0
TENOFOVIR	1 (1.7)	0	0	0
VALGANCICLOVIR	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BETA BLOCKING AGENTS	21 (36.2)	8 (15.1)	7 (21.2)	1 (5.0)
BISOPROLOL	8 (13.8)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
NEBIVOLOL HYDROCHLORIDE	5 (8.6)	0	0	0
BISOPROLOL FUMARATE	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
NEBIVOLOL	2 (3.4)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
ATENOLOL	1 (1.7)	0	0	0
CARVEDILOL	1 (1.7)	0	0	0
LANDIOLOL HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
METOPROLOL	1 (1.7)	0	0	0
METOPROLOL SUCCINATE	1 (1.7)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
SOTALOL HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
BILE AND LIVER THERAPY	4 (6.9)	4 (7.5)	3 (9.1)	1 (5.0)
DIAMMONIUM GLYCYYRHIZINATE	2 (3.4)	0	0	0
POLYENE PHOSPHATIDYLCHOLINE	1 (1.7)	0	0	0
URSODEOXYCHOLIC ACID	1 (1.7)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
SILYBUM MARIANUM	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	9 (15.5)	11 (20.8)	4 (12.1)	7 (35.0)
SODIUM CHLORIDE	6 (10.3)	4 (7.5)	3 (9.1)	1 (5.0)
CALCIUM CHLORIDE;MAGNESIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM ACETATE;SODIUM CHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
GLUCOSE	1 (1.7)	0	0	0
MAGNESIUM SULFATE	1 (1.7)	0	0	0
MANNITOL	1 (1.7)	0	0	0
PLATELETS, HUMAN BLOOD	1 (1.7)	0	0	0
POTASSIUM CHLORIDE	1 (1.7)	3 (5.7)	0	3 (15.0)
POTASSIUM PHOSPHATE	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM CHLORIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
CALCIUM GLUCONATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
GLUCOSE;SODIUM CHLORIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
INVERT SUGAR	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
SODIUM BICARBONATE	0	7 (13.2)	1 (3.0)	6 (30.0)
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	18 (31.0)	13 (24.5)	8 (24.2)	5 (25.0)
AMLODIPINE	9 (15.5)	4 (7.5)	3 (9.1)	1 (5.0)
AMLODIPINE BESILATE	4 (6.9)	4 (7.5)	2 (6.1)	2 (10.0)
NIFEDIPINE	4 (6.9)	0	0	0
AMLODIPINE MALEATE	1 (1.7)	0	0	0
BARNIDIPINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
BEPRIDIL HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE	1 (1.7)	0	0	0
BARNIDIPINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
DILTIAZEM HYDROCHLORIDE	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
LEVAMLODIPINE BESILATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
VERAPAMIL HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CARDIAC THERAPY	8 (13.8)	7 (13.2)	4 (12.1)	3 (15.0)
ADENOSINE TRIPHOSPHATE DISODIUM TRIHYDRATE	1 (1.7)	0	0	0
AMIODARONE	1 (1.7)	0	0	0
DIGOXIN	1 (1.7)	0	0	0
DOPAMINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
FLECAINIDE	1 (1.7)	0	0	0
FLECAINIDE ACETATE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
GLYCERYL TRINITRATE	1 (1.7)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
MIDODRINE	1 (1.7)	0	0	0
PROPAFENONE	1 (1.7)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
RANOLAZINE	1 (1.7)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
ALPROSTADIL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
EPHEDRINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ISOSORBIDE MONONITRATE	0	2 (3.8)	2 (6.1)	0
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
CONTRAST MEDIA	1 (1.7)	0	0	0
IOHEXOL	1 (1.7)	0	0	0
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	10 (17.2)	28 (52.8)	15 (45.5)	13 (65.0)
PREDNISONE	4 (6.9)	5 (9.4)	3 (9.1)	2 (10.0)
METHYLPREDNISOLONE	3 (5.2)	5 (9.4)	5 (15.2)	0
PREDNISONE ACETATE	2 (3.4)	0	0	0
BETAMETHASONE	1 (1.7)	0	0	0
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	1 (1.7)	0	0	0
DEXAMETHASONE	1 (1.7)	7 (13.2)	3 (9.1)	4 (20.0)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	1 (1.7)	7 (13.2)	1 (3.0)	6 (30.0)
PREDNISOLONE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BETAMETHASONE DIPROPIONATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BETAMETHASONE DIPROPIONATE;BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	0	8 (15.1)	1 (3.0)	7 (35.0)
HYDROCORTISONE	0	5 (9.4)	4 (12.1)	1 (5.0)
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	0	2 (3.8)	2 (6.1)	0
METHYLPREDNISOLONE HEMISUCCINATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	5 (8.6)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
BETAMETHASONE DIPROPIONATE	2 (3.4)	0	0	0
FLUOCINONIDE	1 (1.7)	0	0	0
HALCINONIDE	1 (1.7)	0	0	0
HYDROCORTISONE	1 (1.7)	0	0	0
CLOBETASOL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CLOBETASOL PROPIONATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
DESONIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	7 (12.1)	7 (13.2)	5 (15.2)	2 (10.0)
ACETYLCYSTEINE	4 (6.9)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
BROMHEXINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
CARBOCISTEINE LYSINE	1 (1.7)	0	0	0
CODEINE PHOSPHATE	1 (1.7)	0	0	0
CODEINE PHOSPHATE;GUAIFENESIN	1 (1.7)	0	0	0
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	0	2 (3.8)	0	2 (10.0)
CODEINE PHOSPHATE;SULFOGAIACOL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE;LYSOZYME HYDROCHLORIDE;POTASSIUM CRESOLSULFONATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
ERDOSTEINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
LEVODROPROPIZINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
DIURETICS	12 (20.7)	10 (18.9)	4 (12.1)	6 (30.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
FUROSEMIDE	8 (13.8)	5 (9.4)	2 (6.1)	3 (15.0)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	3 (5.2)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
SPIRONOLACTONE	3 (5.2)	0	0	0
TORASEMIDE	3 (5.2)	2 (3.8)	0	2 (10.0)
ACETAZOLAMIDE	1 (1.7)	0	0	0
EPLERENONE	1 (1.7)	0	0	0
POTASSIUM CANRENOATE	1 (1.7)	0	0	0
INDAPAMIDE	0	2 (3.8)	2 (6.1)	0
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	15 (25.9)	24 (45.3)	12 (36.4)	12 (60.0)
OMEPRAZOLE	4 (6.9)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
LANSOPRAZOLE	3 (5.2)	3 (5.7)	0	3 (15.0)
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	3 (5.2)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
ESOMEPRAZOLE	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
OMEPRAZOLE SODIUM	2 (3.4)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
FAMOTIDINE	1 (1.7)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
PANTOPRAZOLE	1 (1.7)	9 (17.0)	6 (18.2)	3 (15.0)
RABEPRAZOLE	1 (1.7)	0	0	0
RABEPRAZOLE SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
VONOPRAZAN FUMARATE	1 (1.7)	0	0	0
CIMETIDINE	0	2 (3.8)	0	2 (10.0)
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ILAPRAZOLE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
PANTOPRAZOLE SODIUM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ROXATIDINE ACETATE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
DRUGS FOR CONSTIPATION	4 (6.9)	9 (17.0)	6 (18.2)	3 (15.0)
PLANTAGO OVATA	2 (3.4)	0	0	0
DOCUSATE SODIUM;SENNOSIDE A+B	1 (1.7)	0	0	0
GLYCEROL	1 (1.7)	0	0	0
LACTULOSE	1 (1.7)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
MACROGOL 3350	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
MACROGOL 3350;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM BICARBONATE;SODIUM CHLORIDE	1 (1.7)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
SODIUM PICOSULFATE	1 (1.7)	0	0	0
DOCUSATE SODIUM	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
DOCUSATE SODIUM;PHENOLPHTHALEIN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
SENNOSIDE A+B	0	2 (3.8)	2 (6.1)	0
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	9 (15.5)	7 (13.2)	4 (12.1)	3 (15.0)
METOCLOPRAMIDE	3 (5.2)	5 (9.4)	4 (12.1)	1 (5.0)
PHLOROGLUCINOL	2 (3.4)	0	0	0
BUTYLSCOPOLAMINE BROMIDE	1 (1.7)	0	0	0
BUTYLSCOPOLAMINE BROMIDE;OXAZEPAM	1 (1.7)	0	0	0
CINITAPRIDE	1 (1.7)	0	0	0
MOSAPRIDE CITRATE	1 (1.7)	0	0	0
TROSPIUM CHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	0	2 (3.8)	0	2 (10.0)
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	6 (10.3)	13 (24.5)	9 (27.3)	4 (20.0)
BUDESONIDE	2 (3.4)	3 (5.7)	1 (3.0)	2 (10.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
BUDESONIDE;FORMOTEROL FUMARATE	1 (1.7)	0	0	0
DIPROPHYLLINE	1 (1.7)	0	0	0
FENOTEROL HYDROBROMIDE;IPRATROPIUM BROMIDE	1 (1.7)	0	0	0
FLUTICASONE FUROATE;VILANTEROL TRIFENATATE	1 (1.7)	0	0	0
FLUTICASONE PROPIONATE;SALMETEROL XINAFOATE	1 (1.7)	0	0	0
FORMOTEROL	1 (1.7)	0	0	0
FORMOTEROL FUMARATE	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
GLYCOPYRRONIUM	1 (1.7)	0	0	0
GLYCOPYRRONIUM BROMIDE;INDACATEROL MALEATE	1 (1.7)	0	0	0
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (1.7)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
IPRATROPIUM BROMIDE;SALBUTAMOL SULFATE	1 (1.7)	0	0	0
SALBUTAMOL SULFATE	1 (1.7)	0	0	0
TERBUTALINE SULFATE	1 (1.7)	0	0	0
UMECLIDINIUM BROMIDE	1 (1.7)	0	0	0
BECLOMETASONE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BECLOMETASONE DIPROPIONATE;FORMOTEROL FUMARATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BUDESONIDE;FORMOTEROL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
MONTELUKAST	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
MONTELUKAST SODIUM	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
SALBUTAMOL	0	6 (11.3)	4 (12.1)	2 (10.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
THEOPHYLLINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
UMECLIDINIUM	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES	3 (5.2)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ALENDRONIC ACID	1 (1.7)	0	0	0
CLODRONATE DISODIUM	1 (1.7)	0	0	0
ZOLEDRONIC ACID	1 (1.7)	0	0	0
ALENDRONATE SODIUM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
DRUGS USED IN DIABETES	8 (13.8)	7 (13.2)	4 (12.1)	3 (15.0)
METFORMIN	3 (5.2)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
EMPAGLIFLOZIN	2 (3.4)	0	0	0
SEMAGLUTIDE	2 (3.4)	0	0	0
ACARBOSE	1 (1.7)	0	0	0
DAPAGLIFLOZIN	1 (1.7)	0	0	0
DULAGLUTIDE	1 (1.7)	0	0	0
EPALRESTAT	1 (1.7)	0	0	0
INSULIN GLARGINE	1 (1.7)	0	0	0
INSULIN HUMAN ISOPHANE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
INSULIN NOS	1 (1.7)	0	0	0
METFORMIN HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
GLICLAZIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
INSULIN ASPART	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
INSULIN LISPRO	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	2 (3.4)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
CALCIUM PANTOTHENATE;NICOTINAMIDE;RETINOL ACETATE	1 (1.7)	0	0	0
UREA	1 (1.7)	0	0	0
ENDOCRINE THERAPY	1 (1.7)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
EXEMESTANE	1 (1.7)	0	0	0
MEGESTROL ACETATE	0	2 (3.8)	2 (6.1)	0
GENERAL NUTRIENTS	2 (3.4)	0	0	0
(RS)-3 METHYL-2-OXOVALERIANIC ACID CALCIUM;(RS)-3-METHYL-2-OXOBUTYRIC ACID CALCIUM;CALCIUM (RS)-4-METHYL-2-OXOVALERIANAT;CALCIU M 2-OXO-3-PHENYLPROPIONATE;DESMENINOL CALCIUM;HISTIDINE;LYSINE ACETATE;	1 (1.7)	0	0	0
ALLIUM CEPA;ALLIUM SATIVUM;APIUM GRAVEOLENS;BRASSICA CRETICA;BRASSICA OLERACEA;CAPSICUM ANNUUM;CUCURBITA PEPO;DAUCUS CAROTA;DIOSCOREA SPP.;GLYCINE MAX;LENTINUS EDODES;SPINACIA OLERACEA;	1 (1.7)	0	0	0
IMMUNE SERA AND IMMUNOGLOBULINS	10 (17.2)	9 (17.0)	6 (18.2)	3 (15.0)
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	7 (12.1)	6 (11.3)	3 (9.1)	3 (15.0)
CILGAVIMAB;TIXAGEVIMAB	2 (3.4)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
IMMUNOGLOBULIN HUMAN ANTI-TETANUS	1 (1.7)	0	0	0
SOTROVIMAB	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
IMMUNOSTIMULANTS	6 (10.3)	11 (20.8)	4 (12.1)	7 (35.0)
FILGRASTIM	5 (8.6)	5 (9.4)	4 (12.1)	1 (5.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR	1 (1.7)	2 (3.8)	0	2 (10.0)
GLUTATHIONE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
INTERLEUKIN-2	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
LIPEGFILGRASTIM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
MECAPEGFILGRASTIM	0	3 (5.7)	0	3 (15.0)
PEGFILGRASTIM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
PEGYLATED GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
THYMALFASIN	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
LIPID MODIFYING AGENTS	9 (15.5)	9 (17.0)	6 (18.2)	3 (15.0)
ROSUVASTATIN	3 (5.2)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ROSUVASTATIN CALCIUM	3 (5.2)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
ATORVASTATIN	2 (3.4)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
ATORVASTATIN CALCIUM	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER	1 (1.7)	0	0	0
EZETIMIBE	1 (1.7)	0	0	0
EZETIMIBE;SIMVASTATIN	1 (1.7)	0	0	0
COLESTYRAMINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
FISH OIL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
SIMVASTATIN	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
MINERAL SUPPLEMENTS	11 (19.0)	7 (13.2)	4 (12.1)	3 (15.0)
POTASSIUM CHLORIDE	5 (8.6)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
CALCIUM CARBONATE;COLECALCIFEROL	2 (3.4)	2 (3.8)	2 (6.1)	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
CALCIUM	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM CARBONATE	1 (1.7)	0	0	0
POTASSIUM	1 (1.7)	0	0	0
SODIUM CHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
CALCIUM GLUCEPTATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
MAGNESIUM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
SELENIUM	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ZINC PICOLINATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
MUSCLE RELAXANTS	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CYCLOBENZAPRINE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
NASAL PREPARATIONS	5 (8.6)	8 (15.1)	5 (15.2)	3 (15.0)
FLUTICASONE PROPIONATE	2 (3.4)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
BECLOMETASONE	1 (1.7)	0	0	0
LORATADINE;PSEUDOEPHEDRINE	1 (1.7)	0	0	0
MOMETASONE FUROATE	1 (1.7)	0	0	0
XYLOMETAZOLINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
BECLOMETASONE DIPROPIONATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BUDESONIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
FLUTICASONE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
FLUTICASONE FUROATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
IPRATROPIUM BROMIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
MOMETASONE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
PSEUDOEPHEDRINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
OPHTHALMOLOGICALS	7 (12.1)	3 (5.7)	3 (9.1)	0
BRIMONIDINE TARTRATE;BRINZOLAMIDE	1 (1.7)	0	0	0
CARBOMER	1 (1.7)	0	0	0
DEXAMETHASONE;TOBRAMYCIN	1 (1.7)	0	0	0
DIQUAFOSOL TETRASODIUM	1 (1.7)	0	0	0
DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE;TIMOLOL MALEATE	1 (1.7)	0	0	0
EPINASTINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
HYALURONATE SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
HYPROMELLOSE	1 (1.7)	0	0	0
INDOMETACIN	1 (1.7)	0	0	0
LATANOPROST	1 (1.7)	0	0	0
LEVOFLOXACIN	1 (1.7)	0	0	0
NEOMYCIN	1 (1.7)	0	0	0
TIMOLOL	1 (1.7)	0	0	0
TIMOLOL MALEATE	1 (1.7)	0	0	0
TIMOLOL MALEATE;TRAVOPROST	1 (1.7)	0	0	0
XANTOXYL PALMITATE	1 (1.7)	0	0	0
BIMATOPROST;TIMOLOL MALEATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
BRINZOLAMIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
MACROGOL 400;PROPYLENE GLYCOL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	0	2 (3.8)	0	2 (10.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
LEVOCARNITINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
LYSINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
THEANINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
MAGNESIUM SULFATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
HYALURONIC ACID	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
CHYMOTRYPSIN	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	5 (8.6)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
BETAHISTINE	1 (1.7)	0	0	0
BUTYLPHthalIDE	1 (1.7)	0	0	0
CINNARIZINE	1 (1.7)	0	0	0
D-BORNEOL;EDARAVONE	1 (1.7)	0	0	0
DEUTETRABENAZINE	1 (1.7)	0	0	0
NICOTINE	1 (1.7)	0	0	0
NALTREXONE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
PERIPHERAL VASODILATORS	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
NICERGOLINE	1 (1.7)	0	0	0
PENTOXIFYLLINE	1 (1.7)	0	0	0
NAFTIDROFURYL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
PITUITARY AND HYPOTHALAMIC HORMONES AND ANALOGUES	2 (3.4)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
DESMOPRESSIN ACETATE	1 (1.7)	0	0	0
OXYTOCIN	1 (1.7)	0	0	0
PSYCHOANALEPTICS	10 (17.2)	10 (18.9)	8 (24.2)	2 (10.0)
AMITRIPTYLINE	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
SERTRALINE	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CITALOPRAM	1 (1.7)	0	0	0
ESCITALOPRAM	1 (1.7)	0	0	0
ESCITALOPRAM OXALATE	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
SERTRALINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
TRAZODONE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
VENLAFAXINE	1 (1.7)	0	0	0
VINPOCETINE	1 (1.7)	0	0	0
DOXEPIN	0	2 (3.8)	2 (6.1)	0
DULOXETINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
TRAZODONE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
PSYCHOLEPTICS	15 (25.9)	9 (17.0)	6 (18.2)	3 (15.0)
LORAZEPAM	3 (5.2)	4 (7.5)	3 (9.1)	1 (5.0)
QUETIAPINE FUMARATE	3 (5.2)	0	0	0
DIAZEPAM	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
HYDROXYZINE	2 (3.4)	0	0	0
ZOLPIDEM	2 (3.4)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ZOPICLONE	2 (3.4)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
ALPRAZOLAM	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
BROMAZEPAM	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
DOXYLAMINE SUCCINATE	1 (1.7)	0	0	0
LEMBOREXANT	1 (1.7)	0	0	0
LURASIDONE	1 (1.7)	0	0	0
MELATONIN	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
MIDAZOLAM	1 (1.7)	0	0	0
PERAZINE DIMALONATE	1 (1.7)	0	0	0
QUETIAPINE	1 (1.7)	0	0	0
SULPIRIDE	1 (1.7)	0	0	0
ZOLPIDEM TARTRATE	1 (1.7)	0	0	0
BUSPIRONE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
OLANZAPINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	1 (1.7)	4 (7.5)	3 (9.1)	1 (5.0)
BIFIDOBACTERIUM LACTIS;INULIN;LACTOBACILLUS PARACASEI;LACTOBACILLUS REUTERI;STREPTOCOCCUS SALIVARIUS	1 (1.7)	0	0	0
CHLORHEXIDINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
CHONDRUS CRISPUS;DEXPANTHENOL;ELECTROLYTES NOS;SORBIC ACID;XYLITOL	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
MAGIC MOUTHWASH	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
SODIUM BICARBONATE;SODIUM CHLORIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
THROAT PREPARATIONS	1 (1.7)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
AMYL METACRESOL; DICHLOROBENZYL ALCOHOL	1 (1.7)	0	0	0
THYROID THERAPY	8 (13.8)	6 (11.3)	3 (9.1)	3 (15.0)
LEVOTHYROXINE	5 (8.6)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
LEVOTHYROXINE SODIUM	2 (3.4)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
THIAMAZOLE	1 (1.7)	0	0	0
IODINE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	1 (1.7)	4 (7.5)	2 (6.1)	2 (10.0)
DICLOFENAC SODIUM	1 (1.7)	0	0	0
DICLOFENAC	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
INDOMETACIN	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
TROLAMINE SALICYLATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
UFENAMATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
UROLOGICALS	9 (15.5)	8 (15.1)	6 (18.2)	2 (10.0)
TAMSULOSIN	3 (5.2)	3 (5.7)	3 (9.1)	0
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	3 (5.2)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
ACORUS CALAMUS VAR. ANGUSTATUS RHIZOME; ATRACTYLODES SPP. RHIZOME; DIOSCOREA COLLETTII VAR. HYPOGLAUCA RHIZOME; INDIGO; PATRINIA SCABIOSIFOLIA HERB; PHELLODENDRON AMURENSE BARK; PLANTAGO SPP. SEED;	1 (1.7)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
ASTRAGALUS MONGHOLICUS ROOT;ATRACTYLODES MACROCEPHALA RHIZOME;MORUS ALBA ROOT BARK;PAEONIA LACTIFLORA ROOT;PLANTAGO SPP. HERB;PORIA COCOS SCLEROTIUM;REYNOUTRIA MULTIFLORA ROOT TUBER;	1 (1.7)	0	0	0
DUTASTERIDE	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
DUTASTERIDE;TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	0	0	0
EPRISTERIDE	1 (1.7)	0	0	0
TADALAFIL	1 (1.7)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
ALFUZOSIN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
FINASTERIDE	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
SILDENAFIL CITRATE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
SOLIFENACIN	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
TERAZOSIN HYDROCHLORIDE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
VACCINES	3 (5.2)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
COVID-19 VACCINE NRVV AD26 (JNJ 78436735)	1 (1.7)	0	0	0
PNEUMOCOCCAL VACCINE POLYSACCH	1 (1.7)	0	0	0
PNEUMOCOCCAL VACCINE POLYSACCH 23V	1 (1.7)	0	0	0
INFLUENZA VACCINE	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
VASOPROTECTIVES	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
TROXERUTIN	1 (1.7)	0	0	0
HYDROCORTISONE ACETATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
VITAMINS	11 (19.0)	11 (20.8)	4 (12.1)	7 (35.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
COLECALCIFEROL	6 (10.3)	6 (11.3)	3 (9.1)	3 (15.0)
ASCORBIC ACID	2 (3.4)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ELDECALCITOL	1 (1.7)	0	0	0
PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	1 (1.7)	2 (3.8)	0	2 (10.0)
VITAMIN B COMPLEX	1 (1.7)	0	0	0
VITAMINS NOS	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ERGOCALCIFEROL	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
MINERALS NOS;VITAMINS NOS	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
TERMS NOT CODED AT ATC LEVEL	9 (15.5)	10 (18.9)	3 (9.1)	7 (35.0)
IMMUNOGLOBULINS	2 (3.4)	0	0	0
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	2 (3.4)	2 (3.8)	0	2 (10.0)
ACHYRANTHES BIDENTATA ROOT;CANNABIS SATIVA FRUIT;EPIMEDIUM SPP. LEAF;GARDENIA JASMINOIDES FRUIT;GASTRODIA ELATA TUBER;LIGUSTICUM CHUANXIONG RHIZOME;PAEONIA ANOMALA SUBSP. VEITCHII ROOT;	1 (1.7)	0	0	0
ACHYRANTHES BIDENTATA ROOT;CARTHAMUS TINCTORIUS FLOWER;CITRUS X AURANTIUM PERICARP;COPTIS SPP. RHIZOME;GLYCYRRHIZA SPP. ROOT WITH RHIZOME;PINELLIA TERNATA TUBER;PORIA COCOS SCLEROTIUM;	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
ALISMA PLANTAGO-AQUATICA SUBSP. ORIENTALE;ANGELICA SINENSIS ROOT;BUPLEURUM SPP. ROOT;CYATHULA OFFICINALIS ROOT;GLYCYRRHIZA SPP. ROOT WITH RHIZOME;LIGUSTICUM CHUANXIONG RHIZOME;PAEONIA SPP. ROOT;	1 (1.7)	0	0	0
AMBER (FOSSILIZED TREE RESIN);BORNEOL;CALAMINE;COW BEZOAR;MUSK;PEARL;SODIUM BORATE DECAHYDRATE	1 (1.7)	0	0	0
ANDROGRAPHIS PANICULATA HERB;GARDENIA JASMINOIDES FRUIT;OPHIPOGON JAPONICUS ROOT TUBER	1 (1.7)	0	0	0
ANGELICA DAHURICA ROOT;ANGELICA SINENSIS ROOT;BUPLEURUM SPP. ROOT;COPTIS SPP. RHIZOME;CORYDALIS BUNGEANA HERB;EPHEDRA SPP. HERB;FORSYTHIA SUSPENS A FRUIT;GLYCYRRHIZA SPP. ROOT WITH RHIZOME;	1 (1.7)	0	0	0
ANGELICA SINENSIS ROOT;BUPLEURUM CHINENSE ROOT;CARTHAMUS TINCTORIUS FLOWER;CORYDALIS YANHUSUO TUBER;GLYCYRRHIZA SPP. ROOT WITH RHIZOME;PRUNUS SPP. SEED;RHEUM SPP. ROOT WITH RHIZOME;	1 (1.7)	0	0	0
ANIMAL HORN NOS;BEAR BILE;FORSYTHIA SUSPENS A FRUIT;LONICERA JAPONICA FLOWER;SCUTELLARIA BAICALENSIS ROOT	1 (1.7)	0	0	0
ANTIBIOTICS	1 (1.7)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
ASTER AGERATOIDES WHOLE PLANT;FIRMIANA SIMPLEX ROOT;KITAGAWIA PRAERUPTORA ROOT;METAGENTIANA RHODANTHA WHOLE PLANT;SCLEROMITRION DIFFUSUM WHOLE PLANT;SCUTELLARIA BAICALENSIS ROOT;	1 (1.7)	0	0	0
ASTRAGALUS MONGHOLICUS ROOT;CIBOTIUM BAROMETZ RHIZOME;ECLIPTA PROSTRATA HERB;LIGUSTRUM LUCIDUM FRUIT;MORUS ALBA FRUIT;PAEONIA LACTIFLORA ROOT;REYNOUTRIA MULTIFLORA ROOT TUBER	1 (1.7)	0	0	0
ATRACTYLODES MACROCEPHALA RHIZOME;CITRUS X AURANTIUM SUBMATURE FRUIT;CORYDALIS YANHUSUO TUBER;GLYCYRRHIZA SPP. ROOT WITH RHIZOME;GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM HERB TOTAL GLYCOSIDE EXTRACT;	1 (1.7)	0	0	0
BAICALIN;BUFFALO HORN;CHOLIC ACID;CONCHA MARGARITIFERA;GARDENIA JASMINOIDES FRUIT;HYODEOXYCHOLIC ACID;ISATIS TINCTORIA SUBSP. TINCTORIA ROOT;LONICERA JAPONICA FLOWER	1 (1.7)	0	0	0
BORNEOL;LIGUSTICUM CHUANXIONG RHIZOME;STRYCHNOS NUX-VOMICA SEED;TETRADIMUM RUTICARPUM FRUIT	1 (1.7)	0	0	0

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
CALCIUM SULFATE DIHYDRATE;CARTHAMUS TINCTORIUS FLOWER;CORYDALIS BUNGEANA WHOLE PLANT;COW BEZOAR;DIANTHUS SUPERBUS HERB;NEOPICRORHIZA SCROPHULARIIFLORA RHIZOME;OPHIOPOGON JAPONICUS ROOT TUBER;	1 (1.7)	0	0	0
CINNAMOMUM CAMPHORA ROOT;EUPHORBIA SPP. HERB;EXALLAGE CHRYSOTRICHIA;LIQUIDAMBAR FORMOSANA LEAF;MOSLA CHINENSIS HERB	1 (1.7)	0	0	0
IMMUNOGLOBULINS NOS	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
INSULIN NOS	1 (1.7)	0	0	0
MENTHOL;MORUS ALBA ROOT BARK;PAPAYER SOMNIFERUM PEEL;PLATYCODON GRANDIFLORUS ROOT;RHAPHIOLEPIS BIBAS LEAF;STEMONA SESSILIFOLIA ROOT TUBER;VINCETOXICUM STAUNTONII ROOT WITH RHIZOME	1 (1.7)	0	0	0
VALERIANA OFFICINALIS	1 (1.7)	0	0	0
ALLERGY MEDICATION	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
ANGELICA DAHURICA ROOT;BUPLEURUM SPP. ROOT;CORYDALIS BUNGEANA HERB;MENTHA CANADENSIS HERB;NEPETA TENUIFOLIA SPIKE;PERILLA FRUTESCENS LEAF;PHRAGMITES AUSTRALIS SUBSP. AUSTRALIS RHIZOME;	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
BETA-HYDROXY-BETA-METHYLBUTYRATE	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)

ATC Level 2 Term Preferred Term	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
CHRYSANthemum x morifolium flower;forsythia suspensa fruit;glycyrrhiza spp. root with rhizome;houittuynia cordata herb;mentha canadensis herb;morus alba leaf;nepeta tenuifolia herb;	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
hedera helix leaf;thymus spp. herb	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
hericium erinaceus mycelium	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
lobelia inflata extract	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
metoclopramide	0	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
Piper nigrum fruit	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
rhodiola rosea	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
silybum marianum	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
theobroma cacao seed	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
timonacic	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
withania somnifera	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects who received medication; ATC: Anatomic Therapeutic Chemical. Note: The reported medication term is assigned to a therapeutic class and preferred term using the World Health Organization Drug Dictionary (March 2023 Global B3 version). The results are presented in the descending order of incidence in the Pirtobrutinib column. A subject is counted only once for each ATC class and preferred term.				

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_conmed_cutaug24.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_conmed_safa.rtf
 Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl_adcm
 14NOV2024 / 08:07

Table 4: Summary of Drug Exposure - Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm A	Arm B			
	Pirtobrutinib (N=58)	IdelaR (N=33)		BendaR (N=20)	
	n (%)	Idelalisib n (%)	Rituximab n (%)	Bendamustine n (%)	Rituximab n (%)
Number of subjects who received study drug *a	58 (100.0)	32 (97.0)	33 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
Cycles received per subject: Pirtobrutinib or Idelalisib *b					
Subjects who received <1 - 3 cycles	5 (8.6)	7 (21.2)	--	--	--
Subjects who received 4 - 6 cycles	4 (6.9)	7 (21.2)	--	--	--
Subjects who received 7 - 9 cycles	4 (6.9)	4 (12.1)	--	--	--
Subjects who received 10 - 12 cycles	2 (3.4)	5 (15.2)	--	--	--
Subjects who received 13 - 18 cycles	16 (27.6)	3 (9.1)	--	--	--
Subjects who received 19 - 24 cycles	18 (31.0)	5 (15.2)	--	--	--
Subjects who received 25 - 30 cycles	6 (10.3)	0	--	--	--
Subjects who received 31 - 36 cycles	3 (5.2)	1 (3.0)	--	--	--
Cycles received per subject: Bendamustine or Rituximab *b					
Subjects who received <1 - 3 cycles	--	--	7 (21.2)	6 (30.0)	6 (30.0)
Subjects who received 4 - 6 cycles	--	--	25 (75.8)	14 (70.0)	14 (70.0)
Subjects who received > 6 cycles	--	--	1 (3.0)	0	0
Duration on Therapy (months) *c					
Mean (SD)	15.23 (7.600)	8.95 (7.182)	4.67 (1.539)	4.73 (2.734)	4.70 (2.730)
Median (Q1, Q3)	16.51 (10.35, 19.19)	7.08 (3.38, 12.71)	5.52 (4.57, 5.55)	5.55 (1.87, 5.70)	5.52 (1.84, 5.67)
Min, Max	0.13, 33.41	0.43, 29.01	0.92, 6.90	0.92, 12.19	0.92, 12.16

	Arm A	Arm B			
	Pirtobrutinib (N=58)	IdelaR (N=33)		BendaR (N=20)	
	n (%)	Idelalisib n (%)	Rituximab n (%)	Bendamustine n (%)	Rituximab n (%)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects within category. a: Number of subjects who received at least one dose of study drug (either partial or complete). b: Patient is considered to have received a treatment cycle after receiving at least one dose of study drug (either partial or complete). c: Duration of therapy is calculated as (date of last dose - date of first dose + 1)/30.4375 for Pirtobrutinib and Idelalisib; For Bendamustine and Rituximab, duration of therapy is calculated as (date of last dose - date of first dose + 28)/30.4375.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_exp_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_exp_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adex, adexsum
14NOV2024 / 08:05

Table 5: Summary of Dose Modification - Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
Patients with at least one Dose Adjustment n (%)	43 (74.1)	37 (69.8)	27 (81.8)	10 (50.0)
Number of Patients with Dose Reduction	7 (12.1)	16 (30.2)	12 (36.4)	4 (20.0)
Primary Reason for Dose Reduction				
Subject Error	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
Procedure	0	0	0	0
Adverse Event	6 (10.3)	12 (22.6)	10 (30.3)	2 (10.0)
Adverse Event Resolution	0	0	0	0
Other	0	7 (13.2)	5 (15.2)	2 (10.0)
Number of Patients with Dose Hold	41 (70.7)	23 (43.4)	23 (69.7)	--
Primary Reason for Dose Hold				
Subject Error	12 (20.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	--
Procedure	2 (3.4)	0	0	--
Adverse Event	34 (58.6)	23 (43.4)	23 (69.7)	--
Other	10 (17.2)	6 (11.3)	6 (18.2)	--
Number of Patients with Dose Delay	--	0	--	0
Primary Reason for Dose Delay				
Adverse Event	--	0	--	0
Dose Administration Error	--	0	--	0
Equipment Failure	--	0	--	0
Other	--	0	--	0
Number of Patients with Infusion Interruption	--	16 (30.2)	8 (24.2)	8 (40.0)
Primary Reason for Infusion Interruption				

	Arm A	Arm B		
	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
Adverse Event	--	10 (18.9)	4 (12.1)	6 (30.0)
Dose Administration Error	--	0	0	0
Equipment Failure	--	0	0	0
First Dose Split	--	5 (9.4)	3 (9.1)	2 (10.0)
Other	--	5 (9.4)	3 (9.1)	2 (10.0)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects within category.				

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_dosemod_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_dosemod_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adexsum
14NOV2024 / 08:11

Table 6: Summary of Dose Intensity - Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm A	Arm B			
	Pirtobrutinib (N=58)	IdelaR (N=33)		BendaR (N=20)	
	n (%)	Idelalisib n (%)	Rituximab n (%)	Bendamustine n (%)	Rituximab n (%)
Patients Who Received Study Drug (n)*a	58 (100.0)	32 (97.0)	33 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
Actual Cumulative Dose Received (g,g/m2)*b					
Mean (SD)	87.4 (43.55)	68.9 (59.81)	3.1 (1.06)	0.6 (0.30)	2.1 (1.02)
Median (Q1, Q3)	95.4 (59.4, 110.2)	43.7 (23.0, 101.1)	3.4 (2.9, 3.9)	0.8 (0.3, 0.8)	2.9 (1.1, 2.9)
Min, Max	0.8, 185.2	3.9, 251.7	0.2, 3.9	0.1, 0.8	0.4, 2.9
Average Daily Dose (mg/day)*c					
Mean (SD)	189.8 (20.78)	254.8 (61.81)	-	-	-
Median (Q1, Q3)	198.4 (192.9, 200.0)	290.5 (209.7, 300.0)	-	-	-
Min, Max	108.8, 200.0	56.8, 300.0	-	-	-
Relative Dose Intensity(%)*d					
Mean (SD)	94.9 (10.39)	84.9 (20.60)	97.7 (10.43)	98.2 (5.60)	98.9 (4.86)
Median (Q1, Q3)	99.2 (96.4, 100.0)	96.8 (69.9, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
Min, Max	54.4, 100.0	18.9, 100.0	40.8, 100.0	78.6, 100.0	78.2, 100.0
Relative Dose Intensity Categories n (%)					
> 100%	0	0	0	0	0
90% to <= 100%	49 (84.5)	20 (60.6)	31 (93.9)	18 (90.0)	19 (95.0)
75% to <= 90%	3 (5.2)	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (10.0)	1 (5.0)
50% to <= 75%	6 (10.3)	9 (27.3)	0	0	0
<= 50%	0	2 (6.1)	1 (3.0)	0	0

	Arm A	Arm B			
	Pirtobrutinib (N=58)	IdelaR (N=33)		BendaR (N=20)	
	n (%)	Idelalisib n (%)	Rituximab n (%)	Bendamustine n (%)	Rituximab n (%)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects within category. a: Number of subjects who received at least one dose of study drug (either partial or complete). b: Cumulative Dose received is defined as actual cumulative dose of each drug received(mg) divided by time on treatment (days) for bendamustine and rituximab. c: Average Daily Dose is defined as actual cumulative dose of each drug received(mg) divided by time on treatment (days). d: Relative dose intensity is calculated as (actual dose intensity divided by the planned dose intensity)*100% for Pirtobrutinib and Idelalisib, and as (cumulative dose received (mg/m2)/ dose prescribed (mg/m2) from cycle 1 to 6)*100% for bendamustine and rituximab.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/f2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_dose_intensity_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/f2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_dose_intensity_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/f2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adex, adexsum
14NOV2024 / 08:11

Table 7: Summary of Drug Exposure - Crossover Period - Crossover Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=27) n (%)
Number of subjects who received study drug*a	27 (100.0)
Cycles received per subject: Pirtobrutinib *b	
Subjects who received <1 - 3 cycles	5 (18.5)
Subjects who received 4 - 6 cycles	5 (18.5)
Subjects who received 7 - 9 cycles	7 (25.9)
Subjects who received 10 - 12 cycles	2 (7.4)
Subjects who received 13 - 18 cycles	2 (7.4)
Subjects who received 19 - 24 cycles	3 (11.1)
Subjects who received 25 - 30 cycles	3 (11.1)
Duration on Therapy(months)*c	
Mean (SD)	9.47 (7.085)
Median (Q1, Q3)	7.49 (4.30, 17.02)
Min, Max	0.03, 23.56
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in crossover population; n: number of subjects within category. a: Number of subjects who received at least one dose of study drug (either partial or complete). b: Patient is considered to have received a treatment cycle after receiving at least one dose of study drug (either partial or complete). c: Duration of therapy is calculated as (date of last dose - date of first dose + 1)/30.4375 for Pirtobrutinib.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_exp_co_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_exp_co_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adex, adexsum
14NOV2024 / 08:06

Table 8: Results for adverse events occurring in $\geq 10\%$ of patients in one treatment arm, and events occurring in ≥ 10 patients and $\geq 1\%$ of patients in one treatment arm - Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=53)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value^b
Infections and infestations	38/58 (65.5)	9.4 [5.19; 15.24]	25/53 (47.2)	7.9 [4.04; 20.53]	0.93 [0.55; 1.58] 0.788
Pneumonia	12/58 (20.7)	NE [29.44; NE]	6/53 (11.3)	NE [12.06; NE]	1.03 [0.38; 2.83] 0.950
COVID-19	7/58 (12.1)	NE [NE; NE]	9/53 (17.0)	NE [10.45; NE]	0.39 [0.14; 1.07] 0.060
Upper respiratory tract infection	7/58 (12.1)	NE [21.26; NE]	2/53 (3.8)	NE [NE; NE]	2.60 [0.53; 12.77] 0.224
General disorders and administration site conditions	25/58 (43.1)	22.0 [11.07; NE]	28/53 (52.8)	6.2 [2.79; 17.94]	0.48 [0.28; 0.85] 0.011
Oedema peripheral	9/58 (15.5)	NE [NE; NE]	4/53 (7.5)	NE [15.90; NE]	1.61 [0.49; 5.36] 0.430
Pyrexia	7/58 (12.1)	NE [24.18; NE]	14/53 (26.4)	20.5 [8.87; NE]	0.26 [0.09; 0.69] 0.004
Fatigue	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	9/53 (17.0)	NE [12.91; NE]	0.17 [0.05; 0.59] 0.002
Chills	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	6/53 (11.3)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.008

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=53)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value ^b
Investigations	22/58 (37.9)	NE [10.51; NE]	34/53 (64.2)	1.9 [1.41; 5.72]	0.37 [0.21; 0.65] <0.001
Neutrophil count decreased	7/58 (12.1)	NE [NE; NE]	10/53 (18.9)	NE [NE; NE]	0.54 [0.21; 1.43] 0.209
Blood creatinine increased	6/58 (10.3)	NE [NE; NE]	4/53 (7.5)	NE [NE; NE]	1.13 [0.30; 4.23] 0.856
Aspartate aminotransferase increased	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	11/53 (20.8)	NE [NE; NE]	0.24 [0.07; 0.77] 0.010
Alanine aminotransferase increased	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	14/53 (26.4)	NE [NE; NE]	0.13 [0.04; 0.47] <0.001
Weight decreased	2/58 (3.4)	NE [NE; NE]	8/53 (15.1)	NE [11.10; NE]	0.11 [0.02; 0.56] 0.002
White blood cell count decreased	1/58 (1.7)	NE [NE; NE]	8/53 (15.1)	NE [NE; NE]	0.10 [0.01; 0.82] 0.008
Blood and lymphatic system disorders	20/58 (34.5)	NE [14.98; NE]	15/53 (28.3)	NE [8.35; NE]	1.12 [0.57; 2.21] 0.754
Anaemia	8/58 (13.8)	NE [NE; NE]	7/53 (13.2)	NE [12.06; NE]	0.81 [0.29; 2.30] 0.696
Neutropenia	7/58 (12.1)	NE [NE; NE]	3/53 (5.7)	NE [NE; NE]	1.49 [0.37; 5.97] 0.572

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=53)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value ^b
Nervous system disorders	16/58 (27.6)	NE [NE; NE]	12/53 (22.6)	NE [NE; NE]	0.99 [0.47; 2.12] 0.986
Headache	6/58 (10.3)	NE [NE; NE]	7/53 (13.2)	NE [NE; NE]	0.68 [0.23; 2.03] 0.484
Gastrointestinal disorders	15/58 (25.9)	NE [24.18; NE]	28/53 (52.8)	5.6 [2.07; NE]	0.26 [0.13; 0.51] <0.001
Nausea	7/58 (12.1)	NE [24.18; NE]	12/53 (22.6)	NE [NE; NE]	0.32 [0.12; 0.89] 0.022
Diarrhoea	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	15/53 (28.3)	NE [7.29; NE]	0.14 [0.04; 0.42] <0.001
Vomiting	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	10/53 (18.9)	NE [NE; NE]	0.20 [0.05; 0.74] 0.008
Skin and subcutaneous tissue disorders	15/58 (25.9)	NE [NE; NE]	17/53 (32.1)	19.6 [8.71; NE]	0.57 [0.28; 1.16] 0.120
Rash	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	6/53 (11.3)	NE [NE; NE]	0.51 [0.14; 1.85] 0.299
Metabolism and nutrition disorders	14/58 (24.1)	NE [NE; NE]	24/53 (45.3)	10.4 [4.67; NE]	0.32 [0.16; 0.63] <0.001
Hyperkalaemia	6/58 (10.3)	NE [NE; NE]	3/53 (5.7)	NE [NE; NE]	1.31 [0.32; 5.41] 0.704

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=53)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value ^b
Decreased appetite	1/58 (1.7)	NE [NE; NE]	6/53 (11.3)	NE [13.93; NE]	0.08 [0.01; 0.69] 0.006
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13/58 (22.4)	NE [NE; NE]	13/53 (24.5)	NE [9.79; NE]	0.52 [0.23; 1.15] 0.100
Arthralgia	5/58 (8.6)	NE [NE; NE]	6/53 (11.3)	NE [15.90; NE]	0.39 [0.11; 1.39] 0.137
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13/58 (22.4)	27.5 [27.53; NE]	15/53 (28.3)	19.1 [6.24; NE]	0.33 [0.15; 0.74] 0.005
Cough	7/58 (12.1)	NE [27.53; NE]	8/53 (15.1)	22.2 [NE; NE]	0.42 [0.14; 1.27] 0.114
Vascular disorders	10/58 (17.2)	NE [NE; NE]	7/53 (13.2)	NE [11.17; NE]	0.98 [0.37; 2.62] 0.970
Cardiac disorders	7/58 (12.1)	NE [NE; NE]	2/53 (3.8)	NE [NE; NE]	2.23 [0.45; 11.01] 0.312
Injury, poisoning and procedural complications	7/58 (12.1)	NE [NE; NE]	13/53 (24.5)	NE [NE; NE]	0.32 [0.12; 0.82] 0.014
Infusion related reaction	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	9/53 (17.0)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.001
Psychiatric disorders	6/58 (10.3)	NE [NE; NE]	2/53 (3.8)	NE [NE; NE]	1.84 [0.36; 9.44] 0.458

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=53)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value ^b
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lilyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_cutaug24.sas
Output Location: /lilyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespt_safa.rtf
Dataset Location: /lilyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:36

Table 9: Results for serious adverse events occurring in $\geq 5\%$ of patients in one treatment arm, and events occurring in ≥ 10 patients and $\geq 1\%$ of patients in one treatment arm - Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

SOC Preferred term	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=53)		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Infections and infestations	14/58 (24.1)	NE [21.26; NE]	14/53 (26.4)	13.6 [9.46; NE]	0.41 [0.18; 0.90] 0.022
Pneumonia	8/58 (13.8)	NE [NE; NE]	6/53 (11.3)	NE [12.06; NE]	0.68 [0.23; 2.04] 0.494
COVID-19	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/53 (5.7)	NE [13.57; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.002
Blood and lymphatic system disorders	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	3/53 (5.7)	NE [NE; NE]	0.56 [0.10; 2.99] 0.489
Nervous system disorders	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	0/53 (0.0)	NE [NE; NE]	>100 [0.00; NE] 0.217
Gastrointestinal disorders	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	4/53 (7.5)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.006
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: CI: confidence interval; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_cutaug24.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespt_safa.rtf
 Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adst, adtteae

14NOV2024 / 08:36

Table 10: Results for adverse events with CTCAE Grade ≥ 3 occurring in $\geq 5\%$ of patients in one treatment arm, and events occurring in ≥ 10 patients and $\geq 1\%$ of patients in one treatment arm - Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=53)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value^b
Infections and infestations	14/58 (24.1)	NE [21.26; NE]	14/53 (26.4)	20.5 [12.06; NE]	0.43 [0.19; 0.95] 0.032
Pneumonia	9/58 (15.5)	NE [NE; NE]	6/53 (11.3)	NE [12.06; NE]	0.75 [0.26; 2.17] 0.592
COVID-19	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/53 (5.7)	NE [13.57; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.002
Blood and lymphatic system disorders	12/58 (20.7)	NE [22.11; NE]	6/53 (11.3)	NE [NE; NE]	1.59 [0.59; 4.30] 0.361
Neutropenia	5/58 (8.6)	NE [NE; NE]	1/53 (1.9)	NE [NE; NE]	3.16 [0.35; 28.07] 0.278
Anaemia	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	3/53 (5.7)	NE [NE; NE]	0.89 [0.19; 4.15] 0.877
Thrombocytopenia	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	0/53 (0.0)	NE [NE; NE]	>100 [0.00; NE] 0.160
Investigations	8/58 (13.8)	NE [NE; NE]	19/53 (35.8)	NE [4.93; NE]	0.28 [0.12; 0.65] 0.002
Neutrophil count decreased	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	8/53 (15.1)	NE [NE; NE]	0.38 [0.11; 1.27] 0.104

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=53)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value ^b
Alanine aminotransferase increased	1/58 (1.7)	NE [NE; NE]	8/53 (15.1)	NE [NE; NE]	0.08 [0.01; 0.64] 0.003
Lymphocyte count decreased	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/53 (5.7)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.068
White blood cell count decreased	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	5/53 (9.4)	NE [NE; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.012
Metabolism and nutrition disorders	5/58 (8.6)	NE [NE; NE]	3/53 (5.7)	NE [11.37; NE]	0.94 [0.22; 4.08] 0.933
Hyperkalaemia	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	0/53 (0.0)	NE [NE; NE]	>100 [0.00; NE] 0.149
Vascular disorders	4/58 (6.9)	NE [NE; NE]	3/53 (5.7)	NE [NE; NE]	0.92 [0.20; 4.26] 0.911
Hypertension	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	1/53 (1.9)	NE [NE; NE]	2.43 [0.25; 23.44] 0.427
Cardiac disorders	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	0/53 (0.0)	NE [NE; NE]	>100 [0.00; NE] 0.233
General disorders and administration site conditions	3/58 (5.2)	NE [25.30; NE]	2/53 (3.8)	NE [NE; NE]	0.45 [0.06; 3.34] 0.427
Nervous system disorders	3/58 (5.2)	NE [NE; NE]	0/53 (0.0)	NE [NE; NE]	>100 [0.00; NE] 0.199

	Pirtobrutinib (N=58)		IdelaR or BendaR (N=53)		
SOC Preferred term	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	HR [95% CI] p-value ^b
Gastrointestinal disorders	2/58 (3.4)	NE [NE; NE]	5/53 (9.4)	NE [19.52; NE]	0.16 [0.03; 0.89] 0.019
Diarrhoea	0/58 (0.0)	NE [NE; NE]	3/53 (5.7)	NE [19.52; NE]	0.00 [0.00; NE] 0.016
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: CI: confidence interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aegr3spt_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
14NOV2024 / 08:36

Table 11: Treatment emergent adverse events leading to discontinuation of study drug - Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

SOC Preferred term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)
Treatment emergent adverse events leading to discontinuation of any (1 or both component of the combination) study treatment	10 (17.2)	20 (37.7)
Infections and infestations	5 (8.6)	6 (11.3)
Pneumonia	3 (5.2)	2 (3.8)
COVID-19 pneumonia	1 (1.7)	1 (1.9)
Clostridium difficile infection	1 (1.7)	0 (0.0)
Cytomegalovirus infection	0 (0.0)	1 (1.9)
Lower respiratory tract infection viral	0 (0.0)	1 (1.9)
Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (1.9)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.7)	0 (0.0)
Anaemia	1 (1.7)	0 (0.0)
Neutropenia	1 (1.7)	0 (0.0)
Cardiac disorders	1 (1.7)	0 (0.0)
Rhythm idioventricular	1 (1.7)	0 (0.0)
Ventricular extrasystoles	1 (1.7)	0 (0.0)
Ventricular tachycardia	1 (1.7)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	1 (1.7)	4 (7.5)
Stomatitis	1 (1.7)	0 (0.0)
Colitis	0 (0.0)	1 (1.9)
Diarrhoea	0 (0.0)	3 (5.7)
Enterocolitis	0 (0.0)	1 (1.9)
Investigations	1 (1.7)	6 (11.3)
Lymphocyte count increased	1 (1.7)	0 (0.0)

SOC Preferred term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	5 (9.4)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (1.9)
Blood creatinine increased	0 (0.0)	1 (1.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.7)	1 (1.9)
Acute interstitial pneumonitis	1 (1.7)	0 (0.0)
Respiratory failure	0 (0.0)	1 (1.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.7)	0 (0.0)
Erythema	1 (1.7)	0 (0.0)
Vascular disorders	1 (1.7)	1 (1.9)
Circulatory collapse	1 (1.7)	0 (0.0)
Arterial thrombosis	0 (0.0)	1 (1.9)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	3 (5.7)
Drug intolerance	0 (0.0)	1 (1.9)
Influenza like illness	0 (0.0)	1 (1.9)
Oedema peripheral	0 (0.0)	1 (1.9)
Pyrexia	0 (0.0)	2 (3.8)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	1 (1.9)
Hepatitis toxic	0 (0.0)	1 (1.9)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	3 (5.7)
Decreased appetite	0 (0.0)	1 (1.9)
Hypercalcaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Hyponatraemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; SOC: system organ class.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aeldstsm_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeldstany_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adae
14NOV2024 / 08:42

Table 12: Summary of Reasons for Crossover from IdelaR or BendaR to Pirtobrutinib - Crossover ITT subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

	Arm B		
	IdelaR or BendaR (N=27) n (%)	IdelaR (N=19) n (%)	BendaR (N=8) n (%)
Idelalisib			
Reason for discontinuation of treatment			
Progressive Disease	9 (33.3)	9 (47.4)	--
Physician Decision	1 (3.7)	1 (5.3)	--
Patient Decision	0	0	--
Adverse Event	9 (33.3)	9 (47.4)	--
Other	0	0	--
Bendamustine			
Reason for discontinuation of treatment			
Progressive Disease	3 (11.1)	--	3 (37.5)
Treatment Completed	5 (18.5)	--	5 (62.5)
Physician Decision	0	--	0
Patient Decision	0	--	0
Adverse Event	0	--	0
Other	0	--	0
Rituximab			
Reason for discontinuation of treatment			
Progressive Disease	4 (14.8)	1 (5.3)	3 (37.5)
Treatment Completed	17 (63.0)	12 (63.2)	5 (62.5)
Physician Decision	1 (3.7)	1 (5.3)	0
Patient Decision	0	0	0

	Arm B		
	IdelaR or BendaR (N=27) n (%)	IdelaR (N=19) n (%)	BendaR (N=8) n (%)
Adverse Event	5 (18.5)	5 (26.3)	0
Other	0	0	0
IdelaR or BendaR			
Reason for discontinuation of last treatment			
Progressive Disease	12 (44.4)	9 (47.4)	3 (37.5)
Treatment Completed	6 (22.2)	1 (5.3)	5 (62.5)
Physician Decision	1 (3.7)	1 (5.3)	0
Patient Decision	0	0	0
Adverse Event	8 (29.6)	8 (42.1)	0
Other	0	0	0
Data Cutoff: 29AUG2024; ITT Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in crossover population, who were randomized to Arm B and crossed over to receive at least 1 dose of Pirtobrutinib; n: number of subjects within category.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_disp1_co_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_disp1_co_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adds
14NOV2024 / 08:05

Tabelle 66: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Histologie	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	IGHV-Status	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
Mortalität																	
Gesamtüberleben	0,629	0,725	0,355	0,990	0,896	0,406	NB	0,951	0,749	0,932	0,157	0,584	0,902	0,972	0,994	0,311	NB
Morbidität																	
Zeit bis zur Folgebehandlung	0,514	0,364	0,051	0,985	0,954	0,272	0,531	0,357	0,298	0,780	0,589	0,670	0,466	0,954	0,990	0,366	NB
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)																	
Appetitlosigkeit	0,607	0,705	0,307	0,990	0,140	0,008	0,623	0,991	0,417	0,362	0,031	0,246	0,124	0,343	NB	0,577	NB
Diarrhö	0,172	0,845	NB	0,993	0,560	0,958	NB	0,693	0,998	0,757	0,363	0,644	0,295	0,108	NB	0,306	NB
Dyspnoe	0,202	0,785	0,337	0,764	0,401	0,487	0,497	0,776	0,684	0,406	0,182	0,596	0,324	0,998	NB	0,802	NB
Fatigue	0,345	0,250	0,116	0,243	0,070	0,813	0,513	0,988	0,204	0,685	0,838	0,373	0,875	0,583	0,325	0,749	NB
Verstopfung	0,228	0,230	0,309	0,990	0,576	0,272	0,977	0,992	0,806	0,808	0,545	0,567	0,375	0,585	NB	0,271	NB
Schlaflosigkeit	0,221	0,769	0,703	0,991	0,398	0,719	0,692	0,780	0,662	0,544	0,129	0,895	0,647	0,485	0,937	0,148	NB
Übelkeit und Erbrechen	0,347	0,287	NB	0,434	0,800	0,919	0,498	0,471	0,774	0,751	0,632	0,994	0,689	NB	NB	0,751	NB
Schmerz	0,358	0,734	0,531	0,483	0,331	0,569	0,377	0,209	0,261	0,296	0,795	0,056	0,575	0,771	NB	0,057	NB
Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung																	
PGIS	0,427	0,281	0,827	0,591	0,883	<0,001	0,963	0,991	0,979	0,300	0,873	0,400	0,478	0,381	0,880	0,058	NB
PGIC	0,995	0,267	0,415	NB	0,304	0,741	0,730	0,956	0,135	0,257	0,229	0,204	NB	0,112	0,996	0,168	NB
EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte)	0,739	0,159	0,145	1,000	0,508	0,079	NB	0,266	0,014	0,682	0,899	0,320	0,481	0,995	NB	0,743	NB
Symptomskalen basierend auf EORTC Item List, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)																	
CLL/SLL Symptome	0,631	0,980	0,231	0,757	0,454	0,993	0,708	0,403	0,469	0,547	0,251	0,346	0,569	0,965	0,958	0,916	NB
Fatigue	0,453	0,257	0,183	0,463	0,871	0,219	0,531	0,986	0,315	0,906	0,494	0,463	0,968	0,694	0,390	0,935	NB

Endpunkt	Subgruppe																
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Histologie	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	IGHV-Status	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
Körperliche Funktion	0,423	0,140	0,452	0,816	0,723	0,914	0,416	0,247	0,305	0,756	0,008	0,305	0,778	0,064	0,979	0,006	NB
Symptomskalen basierend auf EORTC Item Listen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte)																	
CLL/SLL Symptome	0,086	0,793	0,077	0,824	0,886	0,906	0,991	0,991	0,896	0,774	0,090	0,605	0,409	0,652	0,337	0,769	NB
Fatigue	0,124	0,085	0,113	0,626	0,833	<0,001	0,665	0,988	0,492	0,713	0,612	0,200	0,862	0,853	0,309	0,980	NB
Körperliche Funktion	0,131	0,174	0,186	0,983	0,065	0,971	0,932	0,993	0,316	0,778	0,356	0,437	0,992	0,961	NB	0,186	NB
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																	
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte)																	
Globaler Gesundheitsstatus	0,757	0,089	0,398	0,991	0,108	0,529	0,704	0,325	0,345	0,720	0,862	0,234	0,993	0,470	0,068	0,438	NB
Kognitive Funktion	0,054	0,570	0,064	0,151	0,616	0,058	0,500	0,837	0,802	0,604	0,118	0,705	0,108	0,266	0,133	0,068	NB
Emotionale Funktion	0,876	0,821	0,669	0,993	0,940	0,364	0,917	0,058	0,573	0,752	0,251	0,732	0,531	0,270	0,798	0,659	NB
Körperliche Funktion	0,187	0,270	0,168	0,511	0,718	0,204	0,997	0,991	0,450	0,747	0,041	0,479	0,595	0,069	NB	0,883	NB
Rollenfunktion	0,255	0,450	0,319	0,578	0,986	0,272	0,662	0,530	0,762	0,760	0,312	0,964	0,671	0,491	0,908	0,800	NB
Soziale Funktion	0,285	0,022	0,335	0,629	0,972	0,005	0,568	0,087	0,130	0,314	0,540	0,417	0,487	0,853	0,808	0,730	NB
Unerwünschte Ereignisse																	
UE gesamt	0,726	0,726	0,992	0,738	0,285	0,199	0,820	0,133	0,454	0,560	0,474	0,139	0,674	0,933	0,073	0,326	NB
SUE	0,262	0,249	0,129	0,078	0,261	0,150	0,221	0,806	0,523	0,235	0,917	0,634	0,624	0,132	0,295	0,603	NB
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,332	0,434	0,005	0,024	0,536	0,064	0,593	0,783	0,134	0,489	0,001	0,671	0,338	0,255	0,282	0,910	NB
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE	0,706	0,369	0,459	0,730	0,386	0,191	0,864	0,990	0,995	0,456	0,186	0,151	0,400	0,104	NB	0,909	NB
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE	0,838	0,422	0,536	0,811	0,316	0,165	0,801	0,990	0,952	0,642	0,342	0,149	0,475	0,159	NB	0,847	NB
Blutung	NB	NB	NB	1,000	NB	NB	NB	0,995	NB	NB	0,994	0,995	NB	NB	NB	NB	NB
Blutung mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Blutung mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	1,000	NB	NB	NB	0,995	NB	NB	0,994	0,995	NB	NB	NB	NB	NB

Endpunkt	Subgruppe																
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Histologie	Rai-Stadium	ECOG-Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	IGHV-Status	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
SUE Blutung	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Blaue Flecken	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Blaue Flecken mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Blaue Flecken mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Blaue Flecken	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Petechien und Purpura	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Petechien und Purpura mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Petechien und Purpura mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Petechien und Purpura	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Hämorrhagie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Hämorrhagie mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Hämorrhagie mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Hämorrhagie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Anämie	0,702	0,991	0,392	0,991	0,393	NB	NB	0,994	NB	NB	0,994	0,224	NB	NB	NB	NB	NB
Anämie mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Anämie mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Anämie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Thrombozytopenie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Thrombozytopenie mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Thrombozytopenie mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Thrombozytopenie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Neutropenie	0,976	0,605	0,014	0,267	0,145	0,314	0,952	0,662	0,155	0,477	0,704	0,318	0,197	0,991	0,923	0,024	NB
Neutropenie mit CTCAE Grad ≥ 3	0,340	0,587	NB	0,992	0,007	0,648	NB	0,993	0,459	0,309	0,483	0,765	0,649	0,992	NB	NB	NB

Endpunkt	Subgruppe																
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Histologie	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	IGHV-Status	Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation	Geplanter Komparator
Neutropenie mit CTCAE Grad < 3	0,238	0,800	NB	0,975	NB	NB	NB	0,419	NB	NB	0,572	0,431	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Neutropenie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Infektionen	0,106	0,812	0,077	0,993	0,528	0,734	0,979	0,187	0,270	0,281	0,533	0,486	0,941	0,135	0,530	0,750	NB
Infektionen mit CTCAE Grad ≥ 3	0,991	0,971	0,478	0,895	0,542	0,022	0,433	0,796	0,461	0,921	0,498	0,264	0,649	0,120	NB	0,276	NB
Infektionen mit CTCAE Grad < 3	0,254	0,867	0,070	0,884	0,648	0,931	0,782	0,282	0,221	0,814	0,504	0,434	0,569	0,956	0,370	0,745	NB
SUE Infektionen	0,991	0,665	0,125	0,347	0,272	0,093	0,361	0,752	0,739	0,689	0,495	0,301	0,563	0,082	NB	0,333	NB
Infektionen ohne COVID-19	0,155	0,525	0,272	0,707	0,396	0,712	0,924	0,093	0,579	0,241	0,881	0,127	0,777	0,062	0,767	0,807	NB
Infektionen ohne COVID-19 mit CTCAE Grad ≥ 3	0,992	0,674	0,799	0,891	0,415	0,036	NB	0,993	0,779	0,949	0,856	0,592	0,686	0,176	NB	0,413	NB
Infektionen ohne COVID-19 mit CTCAE Grad < 3	0,429	0,865	0,251	0,936	0,995	0,934	0,924	0,164	0,733	0,636	0,895	0,224	0,589	0,285	0,700	0,759	NB
SUE Infektionen ohne COVID-19	0,992	0,875	0,211	0,331	0,172	0,165	NB	0,991	0,990	0,553	0,859	0,653	0,616	0,130	NB	0,517	NB
COVID-19	0,799	0,515	0,729	0,930	0,217	0,969	NB	0,788	0,214	NB	0,614	0,775	0,770	0,738	NB	0,619	NB
COVID-19 mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
COVID-19 mit CTCAE Grad < 3	0,805	0,978	0,711	0,903	0,134	0,993	NB	0,756	0,154	NB	0,649	0,898	0,607	0,363	NB	0,675	NB
SUE COVID-19	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit CTCAE Grad ≥ 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit CTCAE Grad < 3	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
SUE Vorhofflimmern oder Vorhofflattern	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

Endpunkt	Subgruppe													
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Histologie	Rai-Stadium	ECOG Performance Status	Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi	Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi	Bulky-Disease	Beta2-Microglobulin	Chromosomenanomalie del(17p)	Chromosomenanomalie del(11q)	IGHV-Status
													Komplexer Karyotyp	TP53-Mutation
														Geplanter Komparator
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; NB: nicht berechnet; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala. Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind.														

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_interact_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_interact_ita.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1, adttee
/lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adte
07DEC2024 / 04:32

Table 67: Interaction term results of the subgroup analysis for adverse events according to SOC/PT - study CLL-321, Safety subpopulation A

SOC/Preferred term	Subgroup																
	Age	Sex	Region	Histology	Rai stage	ECOG-PS	Prior lines of systemic therapies	Most recent prior anticancer therapy including BTKi	Reason for discontinuation most recent prior BTKi	Bulky disease	Beta2 microglobulin	17p deletion presence	11q deletion presence	IGHV	Complex karyotype	TP53 mutation	Intended comparator
Time to first occurrence of adverse event																	
General disorders and administration site conditions	0,042	0,205	0,846	0,456	0,647	0,249	0,687	0,849	0,889	0,813	0,009	0,396	0,561	0,628	0,590	0,355	NE
Pyrexia	0,664	0,465	0,234	0,479	0,353	0,696	NE	1,000	1,000	0,493	0,595	0,722	0,992	0,994	0,772	0,405	NE
Fatigue	0,550	0,959	NE	0,994	NE	NE	NE	1,000	0,913	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Chills	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Investigations	0,138	0,194	0,431	0,888	0,615	0,460	0,919	0,227	0,811	0,523	0,034	0,122	0,743	0,624	0,191	0,350	NE
Aspartate aminotransferase increased	0,281	0,991	NE	0,991	0,097	NE	NE	1,000	0,344	NE	0,994	0,944	0,242	0,995	NE	NE	NE
Alanine aminotransferase increased	0,458	0,991	NE	1,000	0,032	NE	NE	1,000	0,221	NE	0,991	0,919	0,136	0,995	NE	0,991	NE
Weight decreased	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1,000	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
White blood cell count decreased	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Gastrointestinal disorders	0,089	0,189	0,421	0,990	0,013	0,172	0,700	0,510	0,318	0,349	0,040	0,018	0,211	0,116	0,814	0,745	NE
Nausea	0,029	0,380	NE	0,994	0,272	0,482	0,854	0,899	0,744	0,301	0,994	0,370	0,991	0,776	NE	0,633	NE
Diarrhoea	0,499	0,683	NE	0,994	0,144	NE	0,359	0,274	0,669	0,993	0,715	0,994	0,069	0,242	NE	0,994	NE
Vomiting	0,993	NE	NE	0,995	NE	NE	NE	1,000	NE	NE	NE	0,994	NE	NE	NE	NE	NE
Metabolism and nutrition disorders	0,433	0,388	0,861	0,822	0,421	0,426	0,729	1,000	0,585	0,302	0,467	0,747	0,678	0,902	0,111	0,129	NE
Decreased appetite	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0,720	0,744	0,967	1,000	0,948	0,717	0,959	0,590	0,093	0,993	0,394	0,451	0,993	0,556	0,603	0,796	NE
Injury, poisoning and procedural complications	0,108	0,858	NE	0,491	0,686	0,847	NE	0,961	0,774	0,555	0,891	0,139	0,455	0,628	NE	0,325	NE
Infusion related reaction	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

SOC/Preferred term	Subgroup																
	Age	Sex	Region	Histology	Rai stage	ECOG-PS	Prior lines of systemic therapies	Most recent prior anticancer therapy including BTKi	Reason for discontinuation most recent prior BTKi	Bulky disease	Dea2 microglobulin	17p deletion presence	11q deletion presence	IGHV	Complex karyotype	TP53 mutation	Intended comparator
Time to first occurrence of serious adverse event																	
Infections and infestations	0,991	0,665	0,125	0,347	0,272	0,093	0,361	0,752	0,739	0,689	0,495	0,301	0,563	0,082	NE	0,333	NE
COVID-19	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Gastrointestinal disorders	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Time to first occurrence of adverse event with CTCAE grade ≥ 3																	
Infections and infestations	0,991	0,971	0,478	0,895	0,542	0,022	0,433	0,796	0,461	0,921	0,498	0,264	0,649	0,120	NE	0,276	NE
COVID-19	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Investigations	0,072	0,932	0,427	0,991	0,910	0,795	0,941	1,000	0,316	0,888	0,992	0,616	0,974	0,403	NE	0,647	NE
Alanine aminotransferase increased	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
White blood cell count decreased	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Gastrointestinal disorders	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Diarrhoea	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. Only endpoints with p-value <0.05 in main model are taken into account. The interaction test is only performed if each subgroup category comprises at least 10 patients and at least 10 events have occurred in one of the subgroup categories. The table shows p-values of the interaction term of subgroup factor and treatment group from the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.																	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_interact_aespt_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_interact_aespt_safa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:20

Tabelle 68: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,008)					
0	5/26 (19,2)	22,1 [16,82; NE]	9/22 (40,9)	5,6 [2,79; NE]	0,15 [0,04; 0,62] 0,004
1	7/22 (31,8)	13,8 [10,84; NE]	3/28 (10,7)	NE [13,80; NE]	1,51 [0,37; 6,17] 0,563
2	3/9 (33,3)	NE [2,56; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,031)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	22,1 [8,15; NE]	7/18 (38,9)	5,6 [2,79; NE]	0,13 [0,03; 0,68] 0,006
> 3,5 mg/L	12/39 (30,8)	16,8 [10,84; NE]	5/33 (15,2)	NE [11,24; NE]	0,95 [0,31; 2,91] 0,924
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

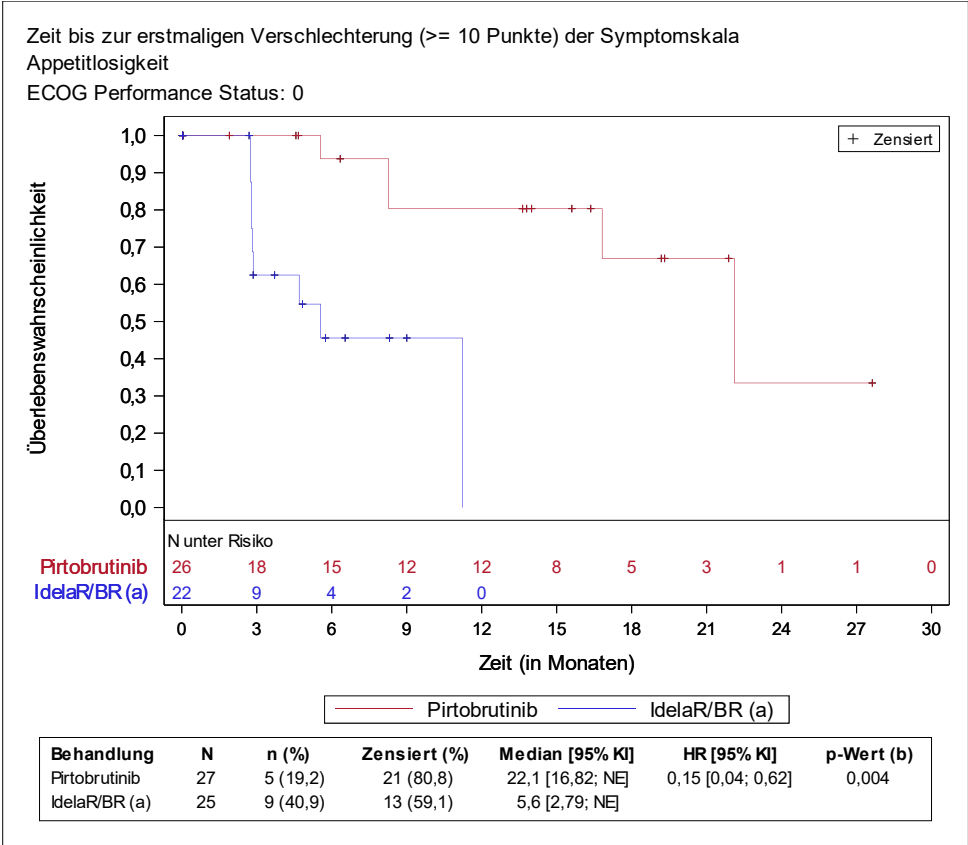
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwap10p_sub_itta_d.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1

07DEC2024 / 05:25

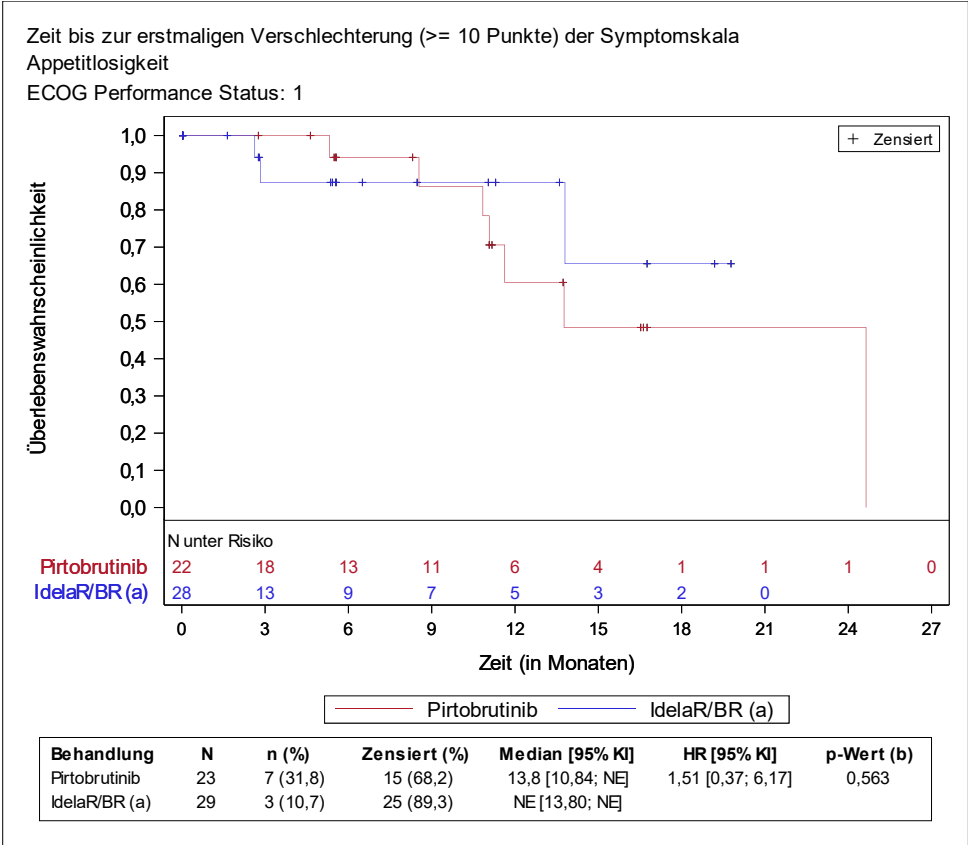
Abbildung 68.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwap10p_sub_ecogpa1_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

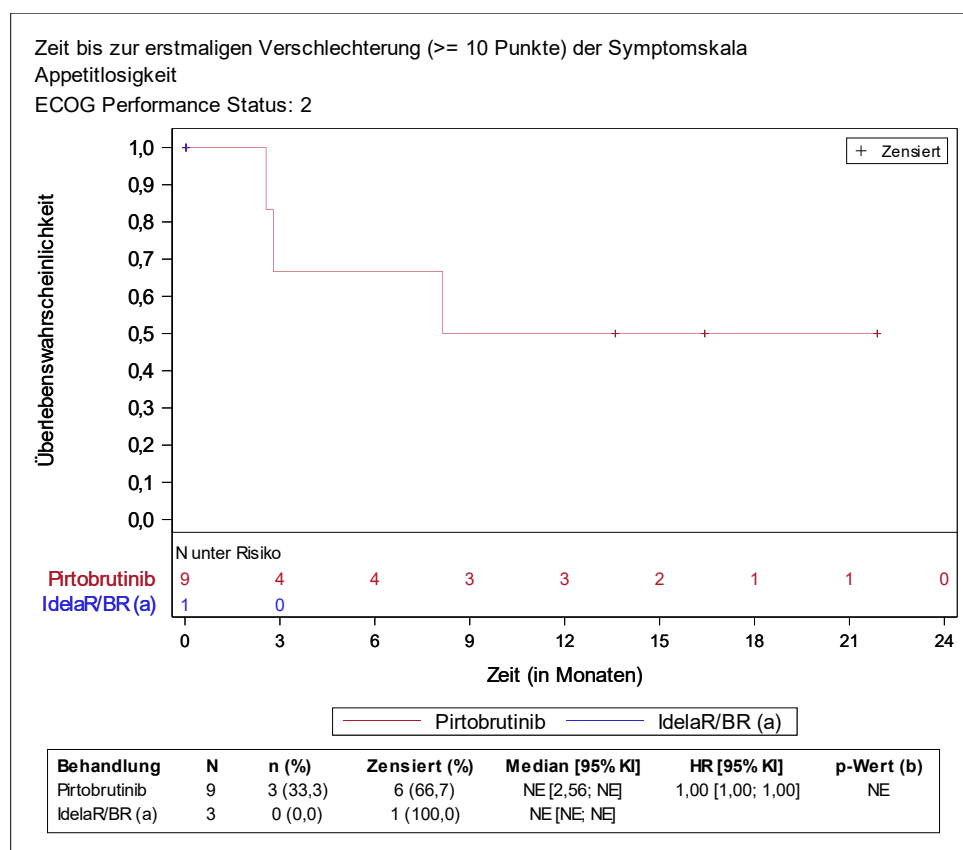
Abbildung 68.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwap10p_sub_ecogpa2_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 68.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 2 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

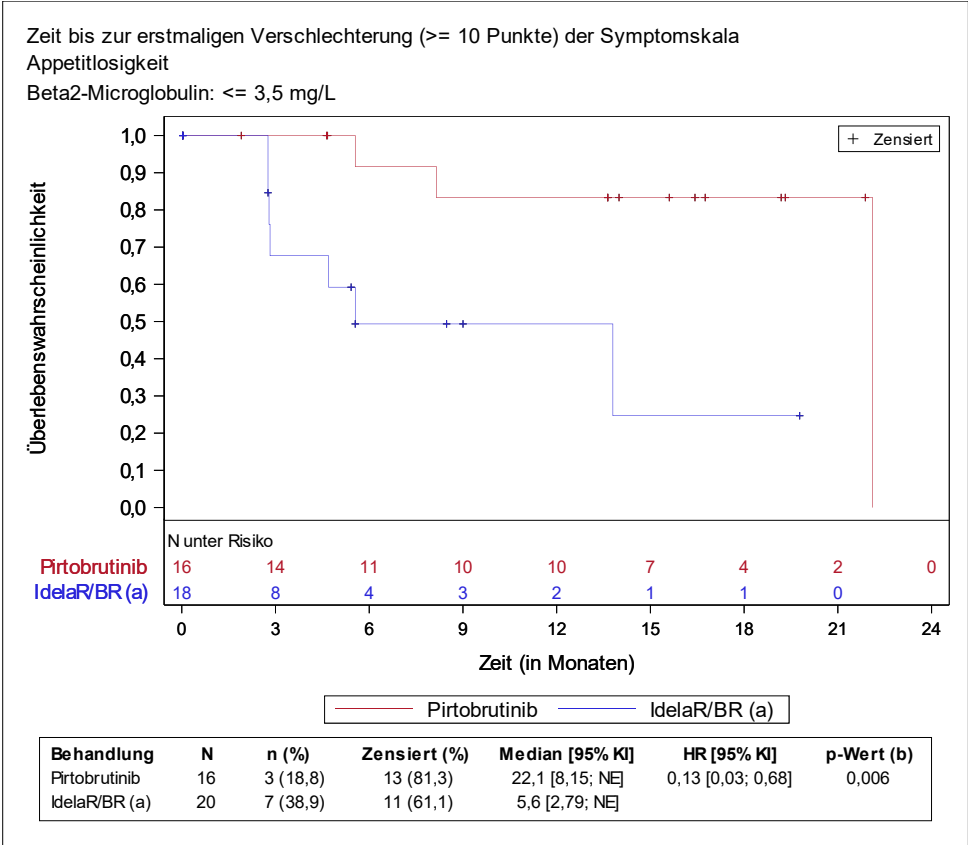
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwap10p_sub_ecogpa3_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1

07DEC2024 / 06:12

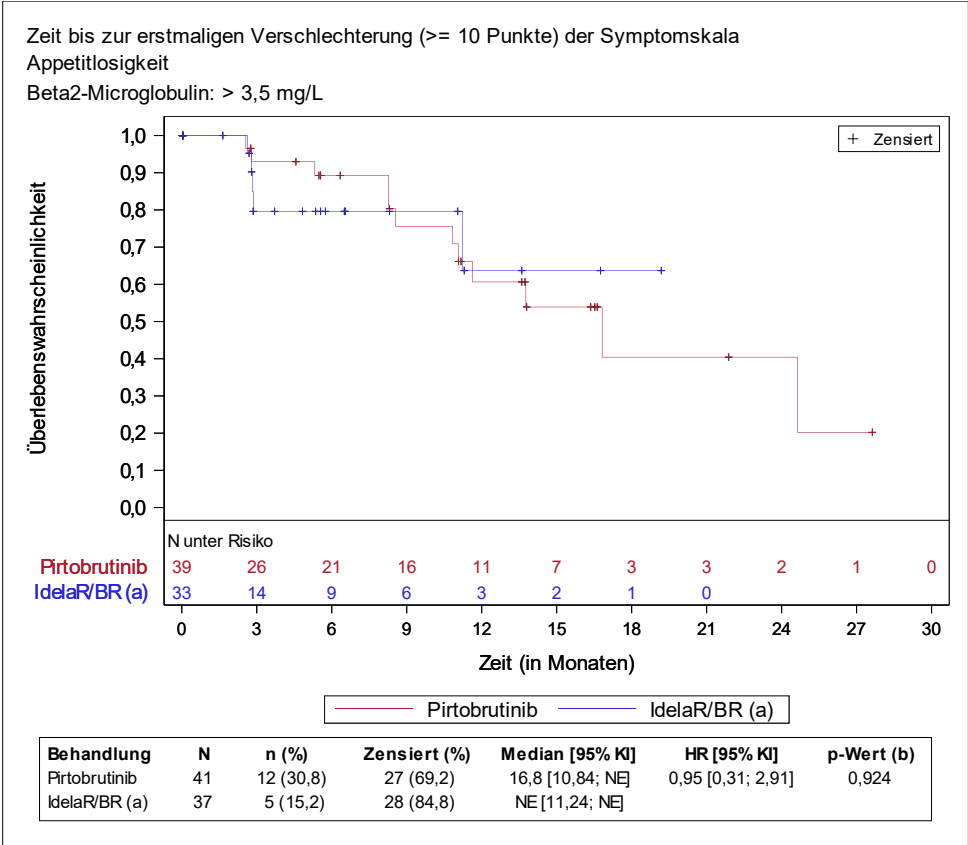
Abbildung 68.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: ≤ 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwap10p_sub_b2micg1_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 68.5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: > 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

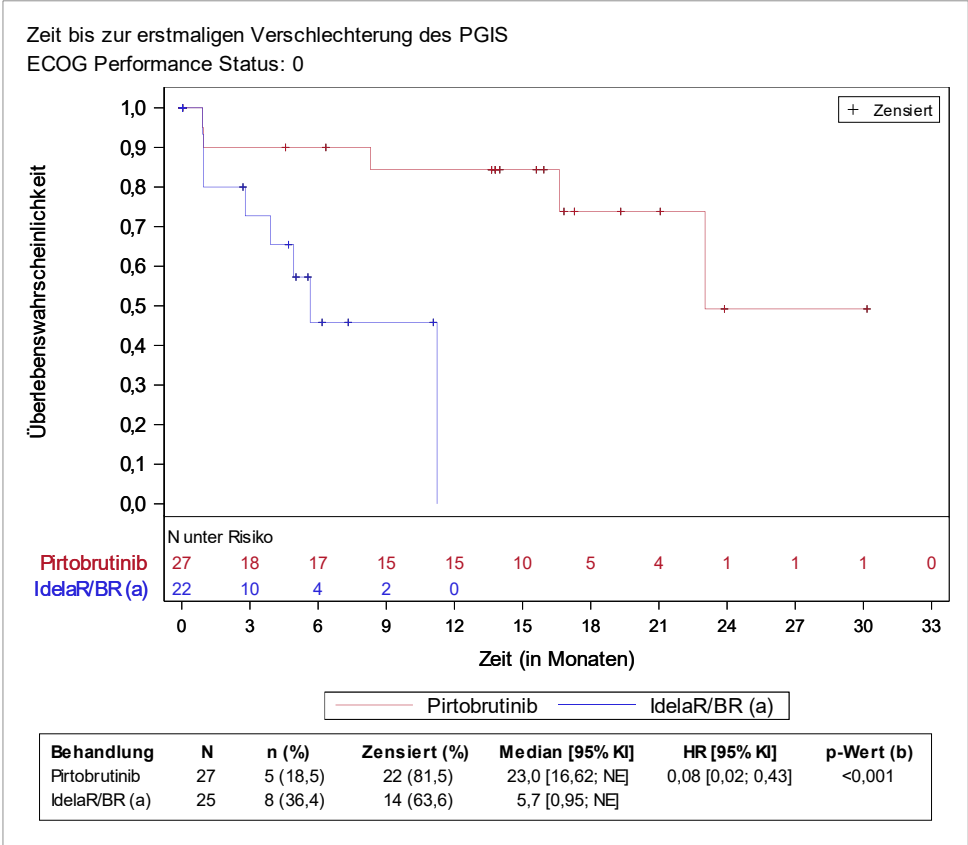
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwap10p_sub_b2micg2_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

Tabelle 69: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: <0,001)					
0	5/27 (18,5)	23,0 [16,62; NE]	8/22 (36,4)	5,7 [0,95; NE]	0,08 [0,02; 0,43] <0,001
1	9/22 (40,9)	18,4 [8,51; NE]	9/28 (32,1)	NE [1,91; NE]	0,83 [0,32; 2,17] 0,716
2	2/9 (22,2)	NE [1,97; NE]	1/2 (50,0)	0,9 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreichbar/nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpgis_sub_itta_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

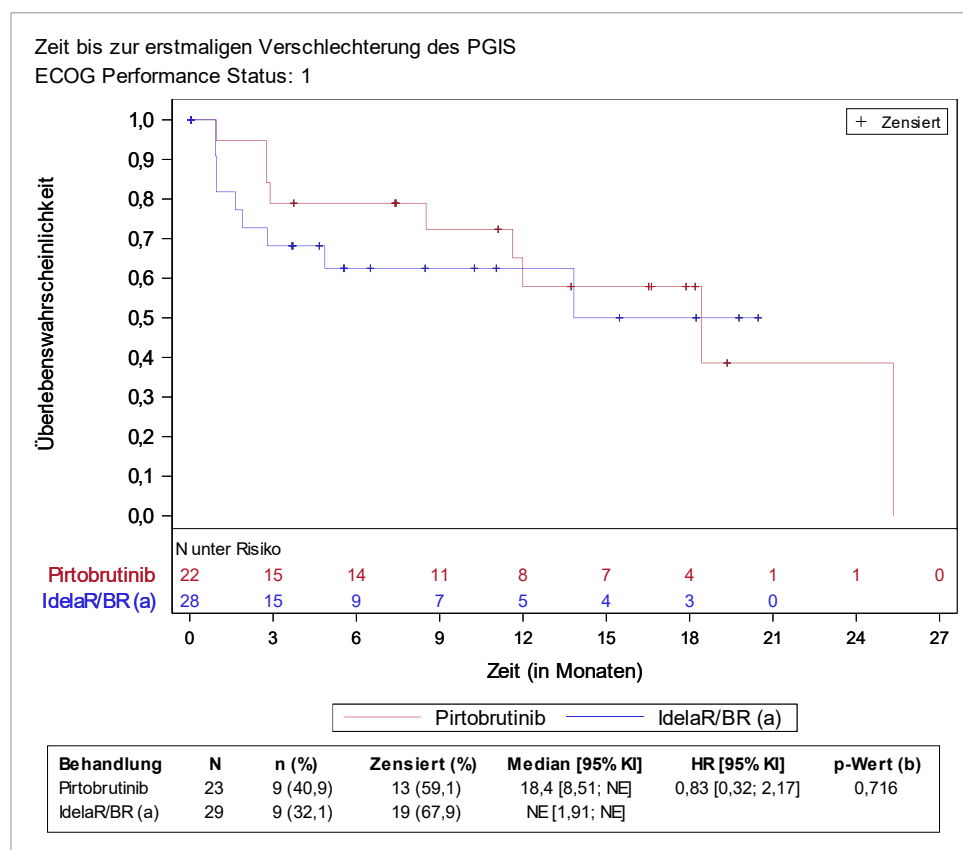
Abbildung 69.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpgis_sub_ecogpa1_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 69.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

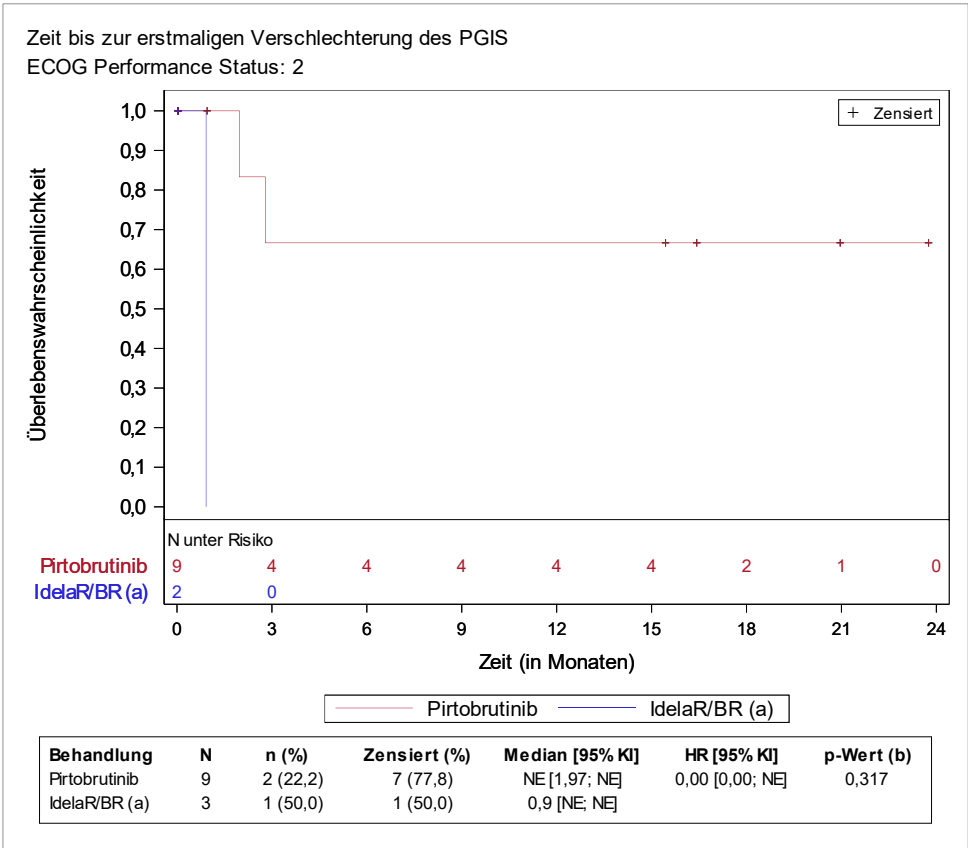
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpgis_sub_ecogpa2_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 69.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 2 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PGIS: Patient’s Global Impression of Severity.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

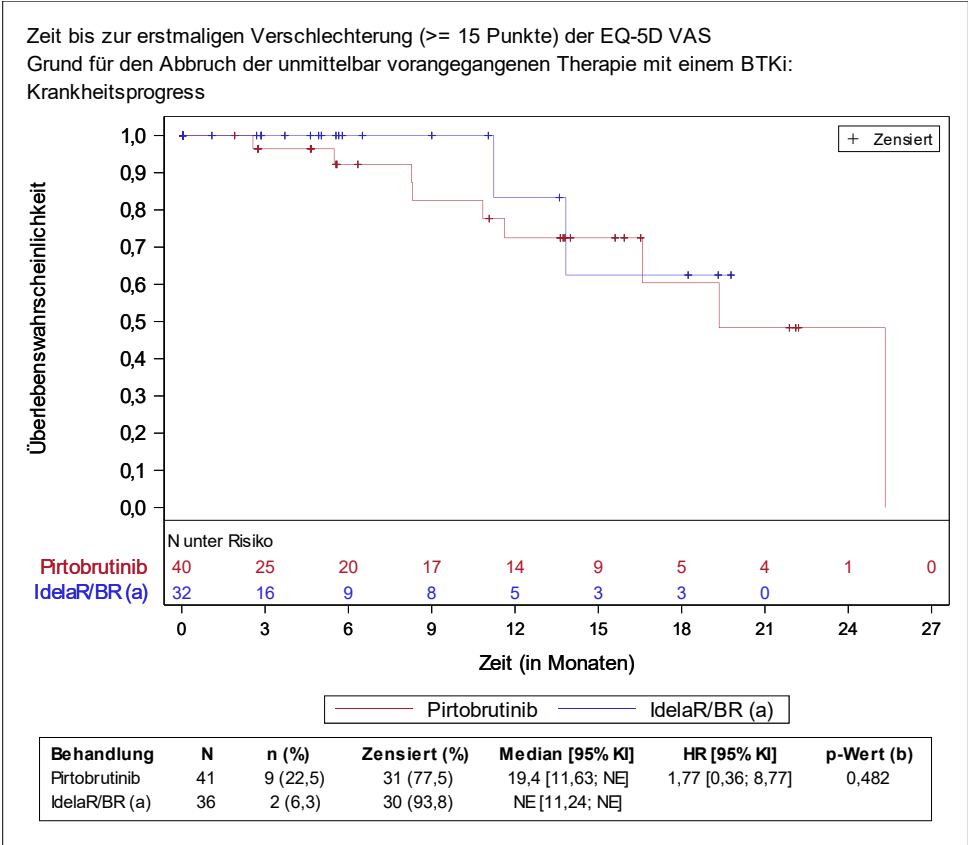
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpgis_sub_ecogpa3_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Tabelle 70: Interagierende Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,014)					
Krankheitsprogress	9/40 (22,5)	19,4 [11,63; NE]	2/32 (6,3)	NE [11,24; NE]	1,77 [0,36; 8,77] 0,482
Toxizität	2/12 (16,7)	NE [16,82; NE]	3/12 (25,0)	5,4 [2,63; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,004
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	3/4 (75,0)	5,3 [2,79; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,070
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwvas15p_sub_itta_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

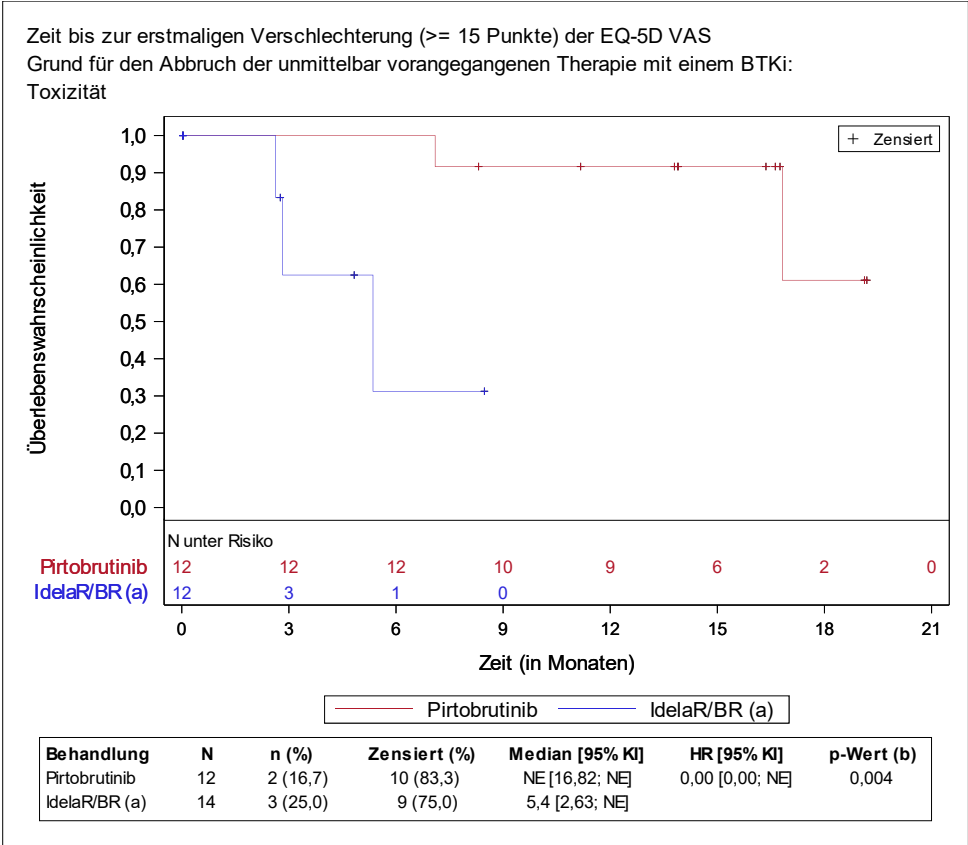
Abbildung 70.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der EQ-5D VAS, Subgruppenanalyse für Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi: Krankheitsprogress - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwvas15p_sub_drrbtka1_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

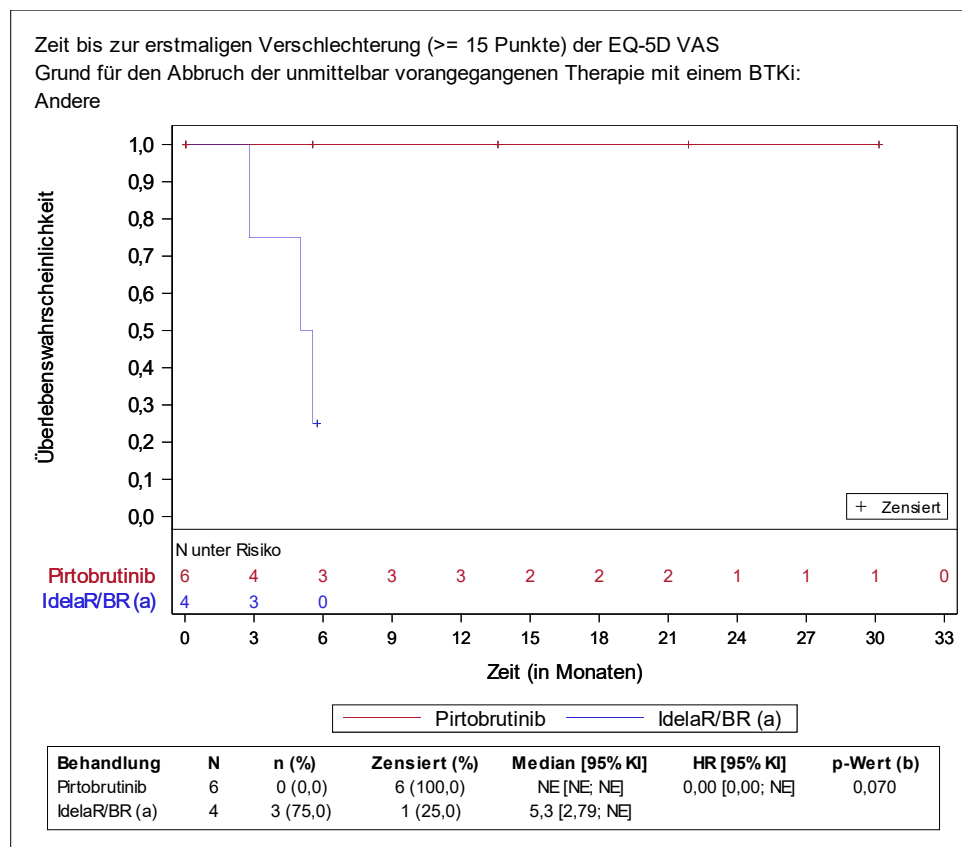
Abbildung 70.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der EQ-5D VAS, Subgruppenanalyse für Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi: Toxizität - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwvas15p_sub_drrbtkpa2_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 70.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der EQ-5D VAS, Subgruppenanalyse für Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi: Andere - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; VAS: Visuelle Analogskala.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwvas15p_sub_drrbtkpa3_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 06:12

Tabelle 71: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,008)					
≤ 3,5 mg/L	4/16 (25,0)	NE [8,18; NE]	9/18 (50,0)	5,6 [0,92; NE]	0,15 [0,04; 0,59] 0,002
> 3,5 mg/L	17/40 (42,5)	12,0 [5,59; NE]	9/33 (27,3)	11,2 [4,67; NE]	0,90 [0,38; 2,11] 0,801
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,006)					
Ja	5/14 (35,7)	24,6 [1,91; NE]	5/15 (33,3)	4,7 [0,92; NE]	0,07 [0,01; 0,68] 0,007
Nein	13/30 (43,3)	12,0 [6,34; 17,61]	8/25 (32,0)	11,2 [4,63; NE]	0,96 [0,36; 2,58] 0,947
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

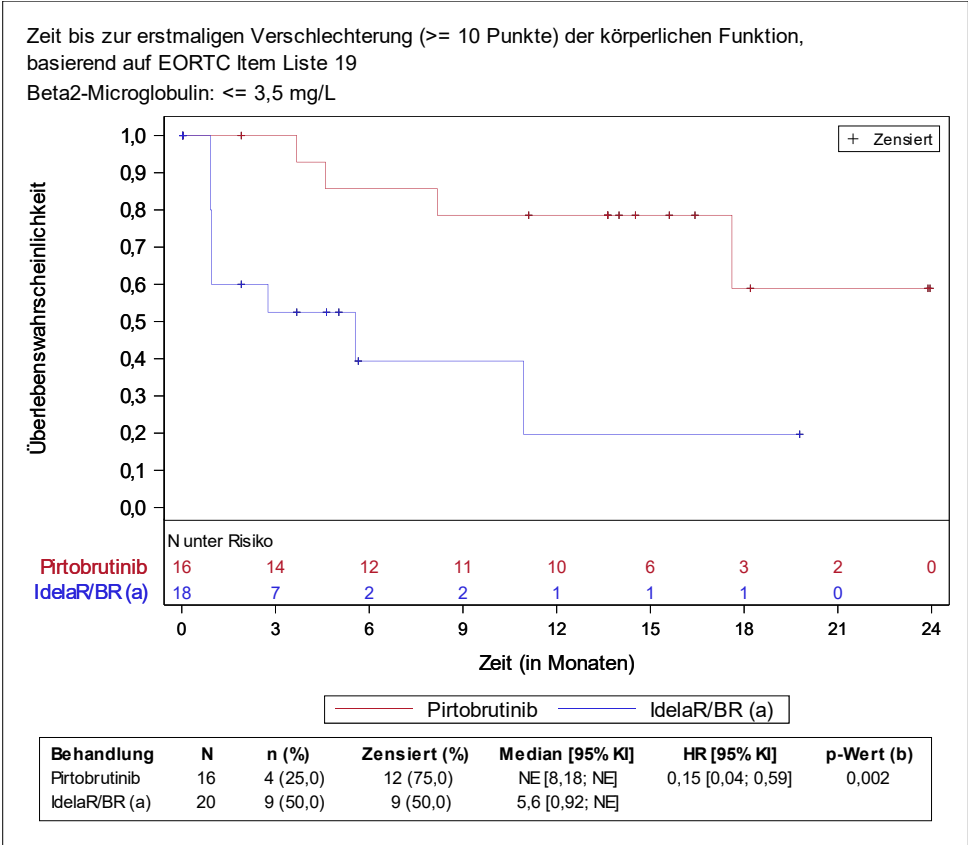
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwilpf10p_sub_itta_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 05:25

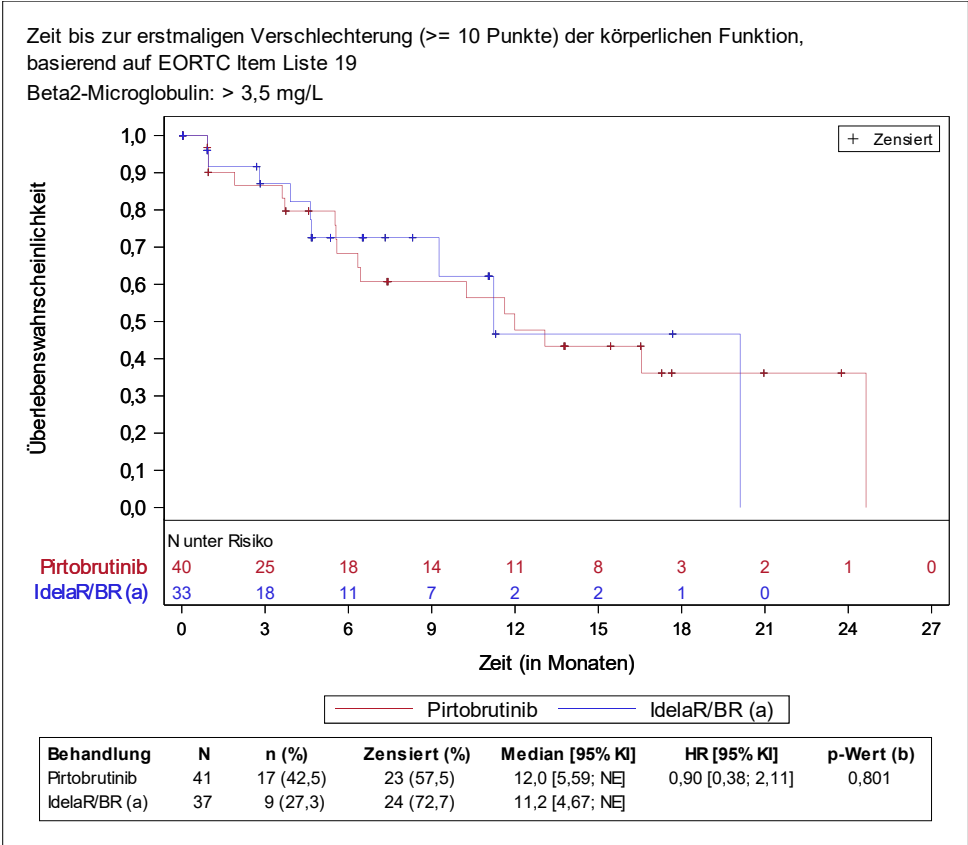
Abbildung 71.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: ≤ 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilpf10p_sub_b2micg1_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

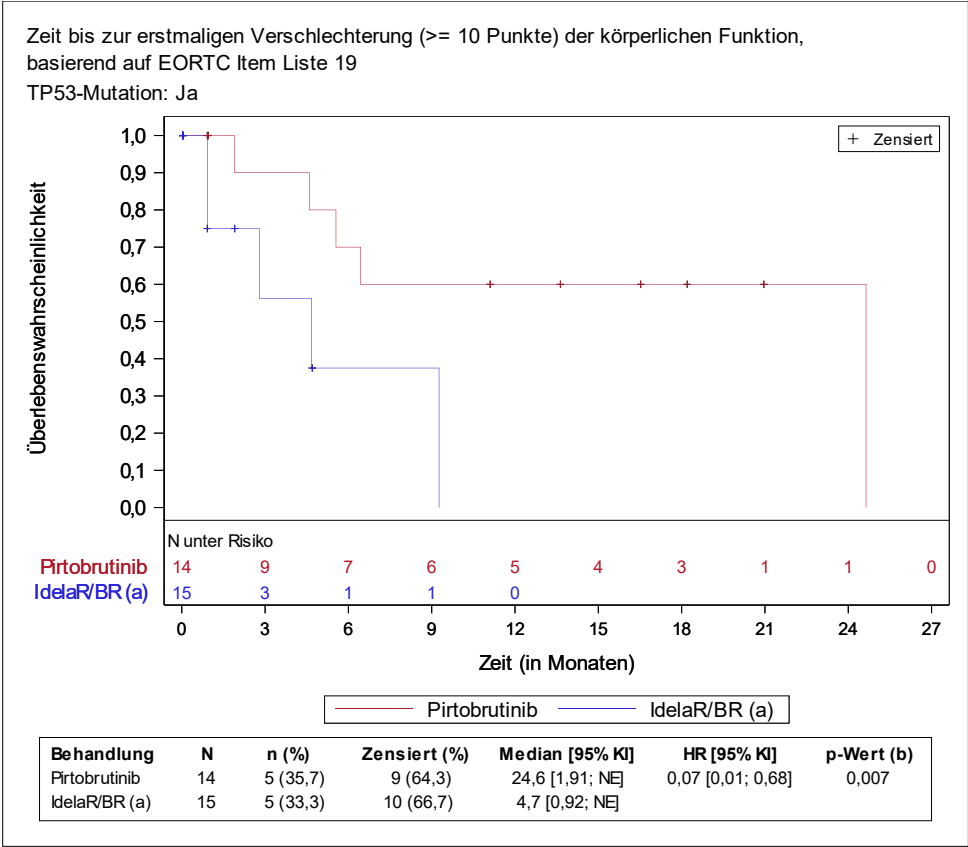
Abbildung 71.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: > 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilpf10p_sub_b2micg2_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 71.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19, Subgruppenanalyse für TP53-Mutation: Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

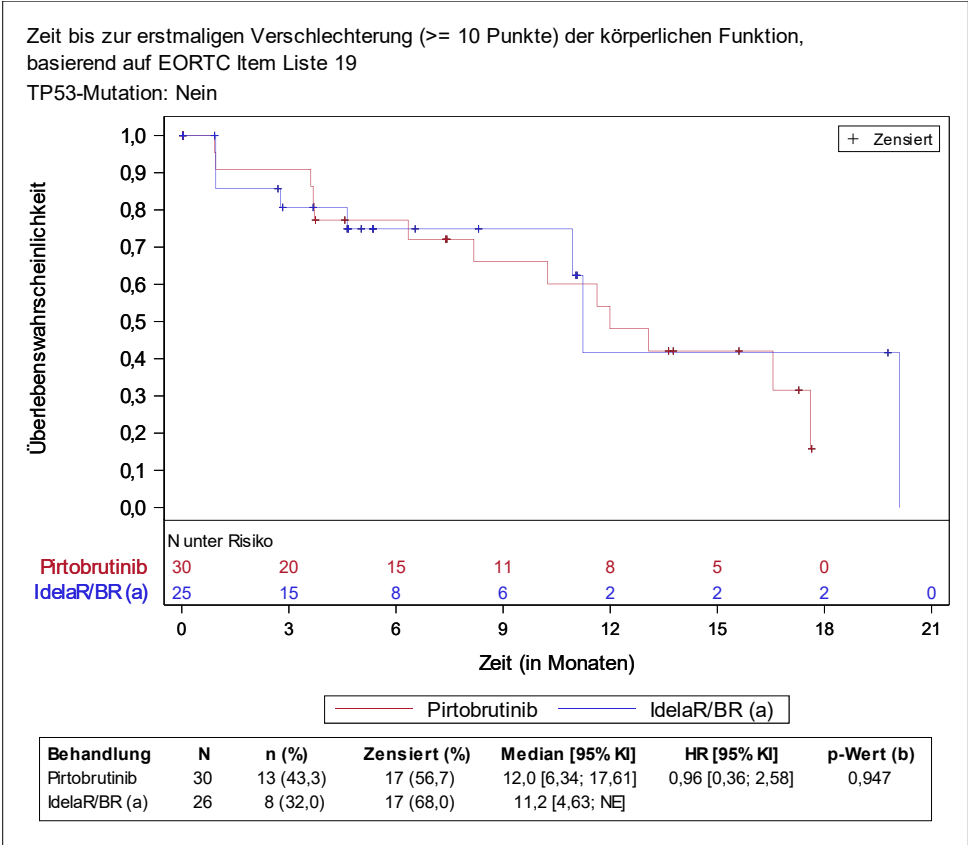
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilpf10p_sub_tp53mut1_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 71.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19, Subgruppenanalyse für TP53-Mutation: Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilpf10p_sub_tp53mut2_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Tabelle 72: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: <0,001)					
0	8/27 (29,6)	17,6 [6,44; NE]	8/22 (36,4)	11,2 [3,91; NE]	0,45 [0,14; 1,45] 0,177
1	10/22 (45,5)	15,4 [11,63; NE]	13/28 (46,4)	4,9 [0,99; NE]	0,59 [0,25; 1,39] 0,226
2	4/9 (44,4)	2,8 [0,95; NE]	1/1 (100,0)	0,9 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

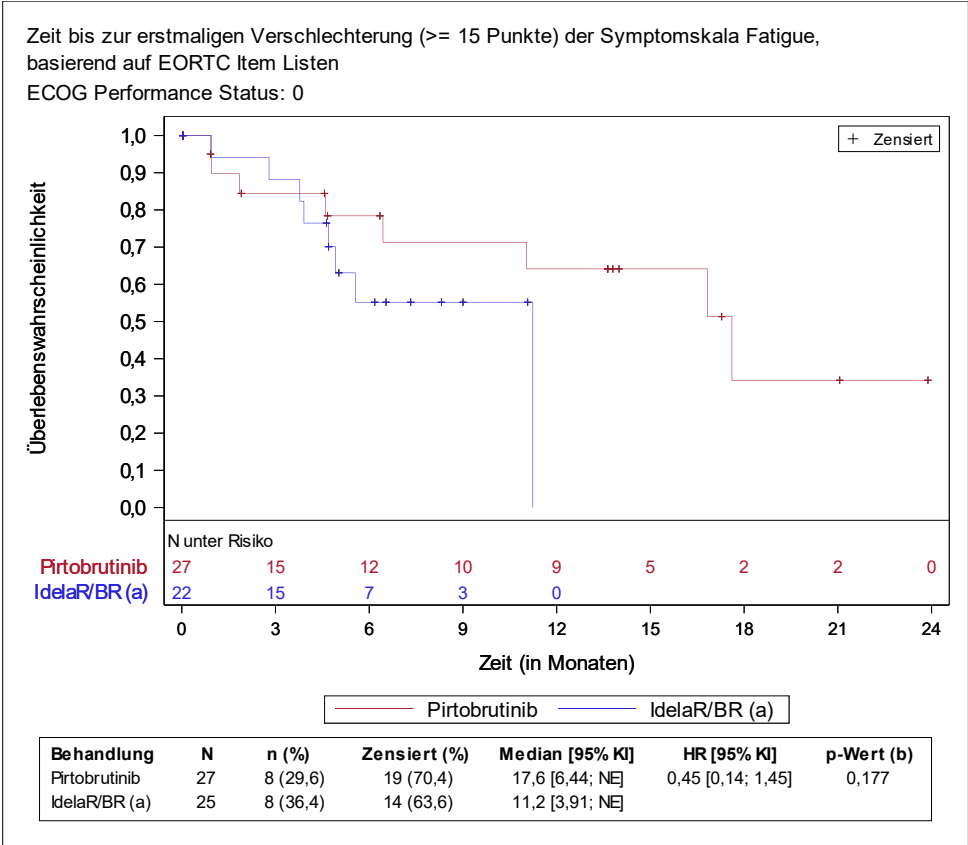
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwilfa15p_sub_itta_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 05:25

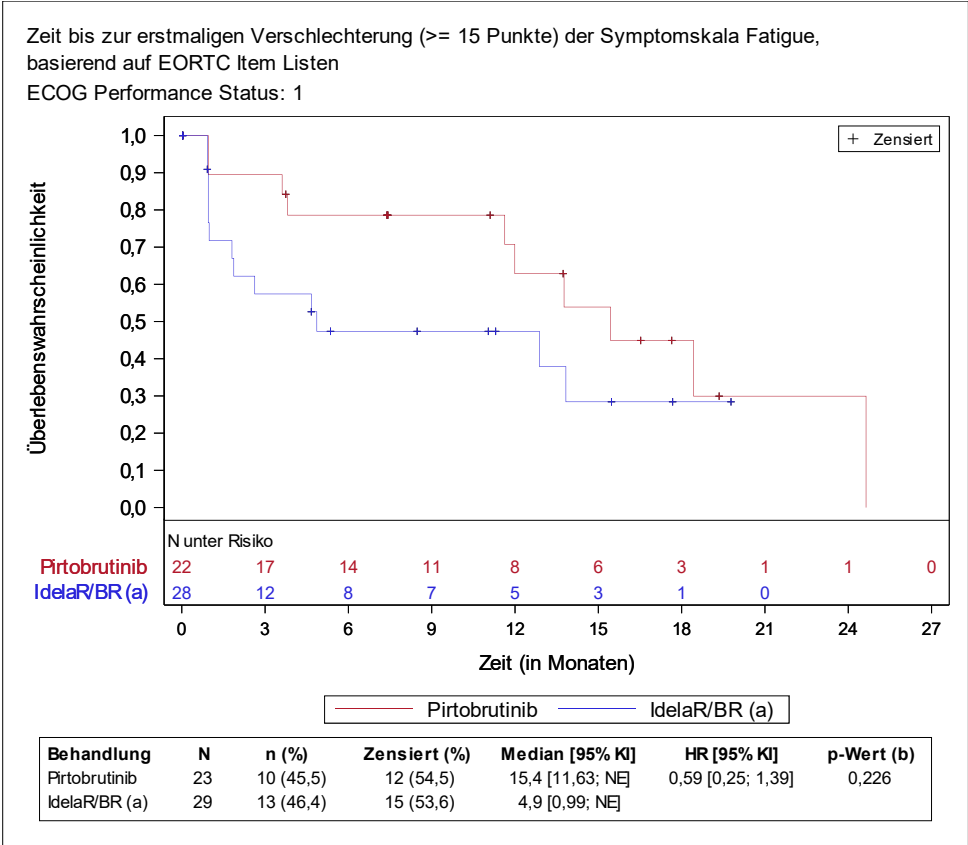
Abbildung 72.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilfa15p_sub_ecogpa1_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

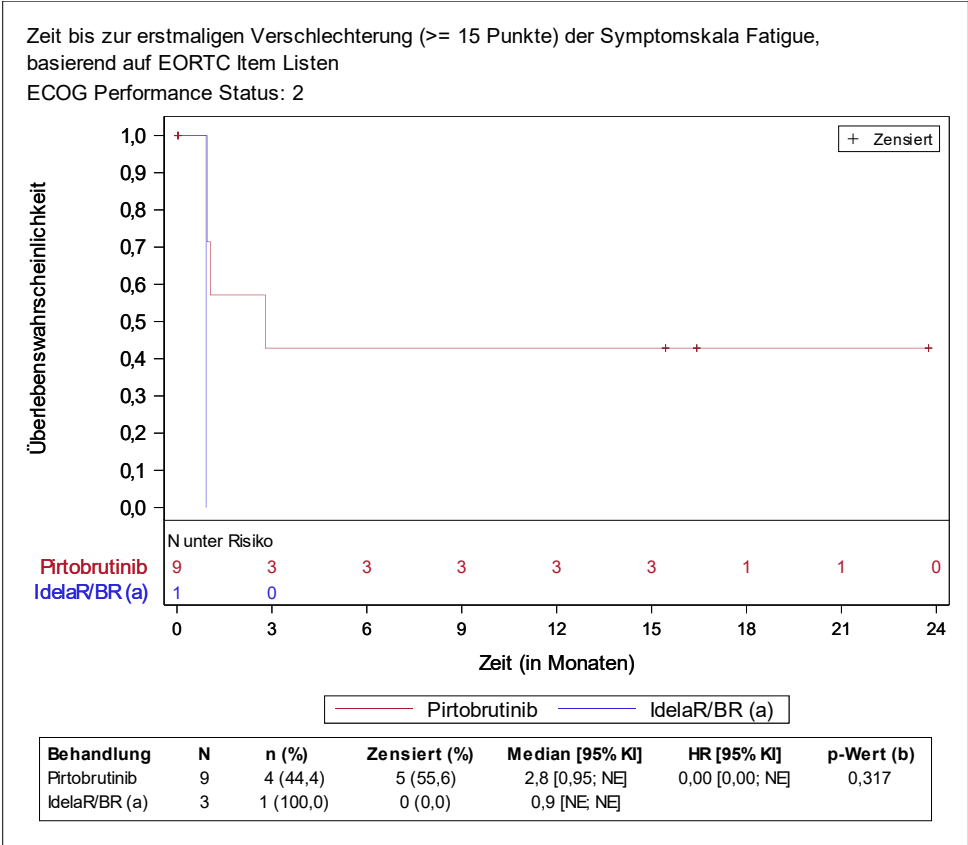
Abbildung 72.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilfa15p_sub_ecogpa2_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 72.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 2 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

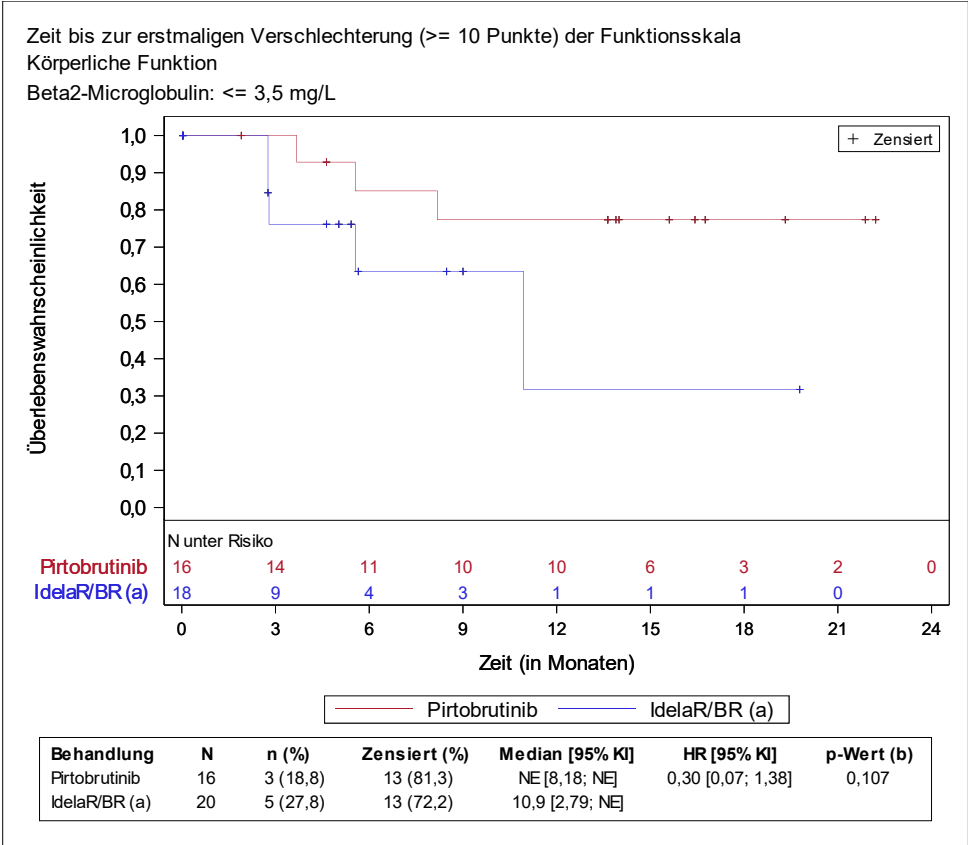
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilfa15p_sub_ecogpa3_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Tabelle 73: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,041)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [8,18; NE]	5/18 (27,8)	10,9 [2,79; NE]	0,30 [0,07; 1,38] 0,107
> 3,5 mg/L	12/39 (30,8)	16,6 [11,17; NE]	3/33 (9,1)	NE [11,24; NE]	1,61 [0,43; 5,96] 0,476
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpf10p_sub_itta_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

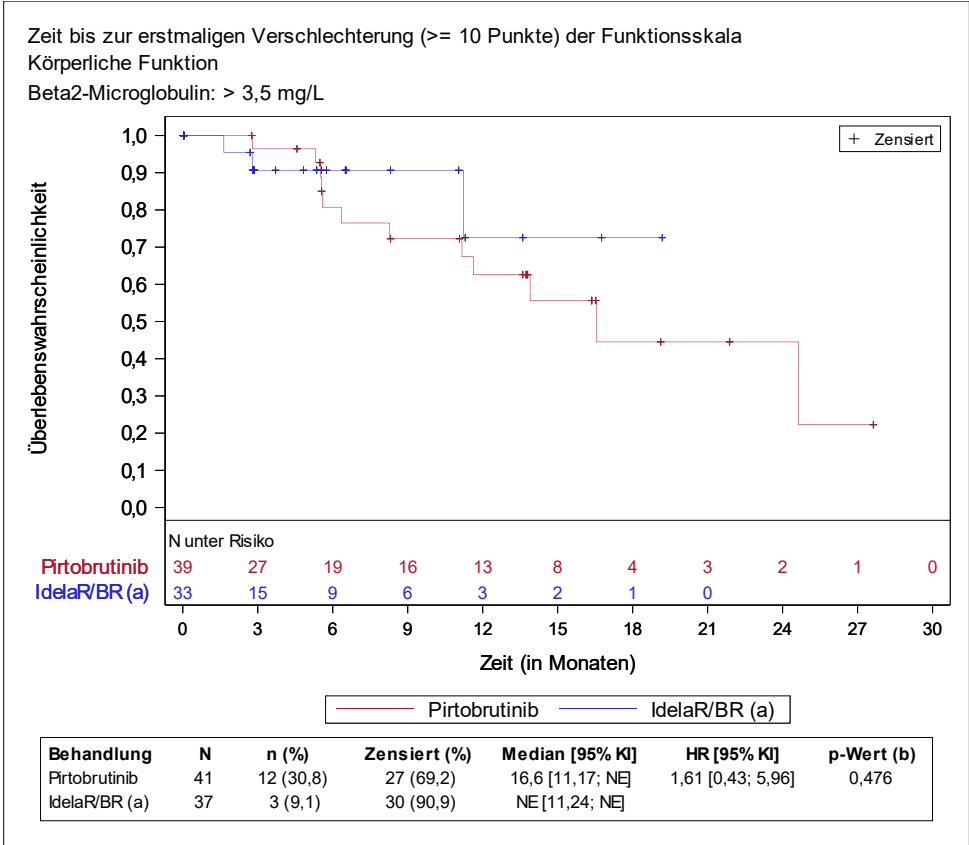
Abbildung 73.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: ≤ 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpf10p_sub_b2micg1_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 73.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion, Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: > 3,5 mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpf10p_sub_b2micg2_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

Tabelle 74: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

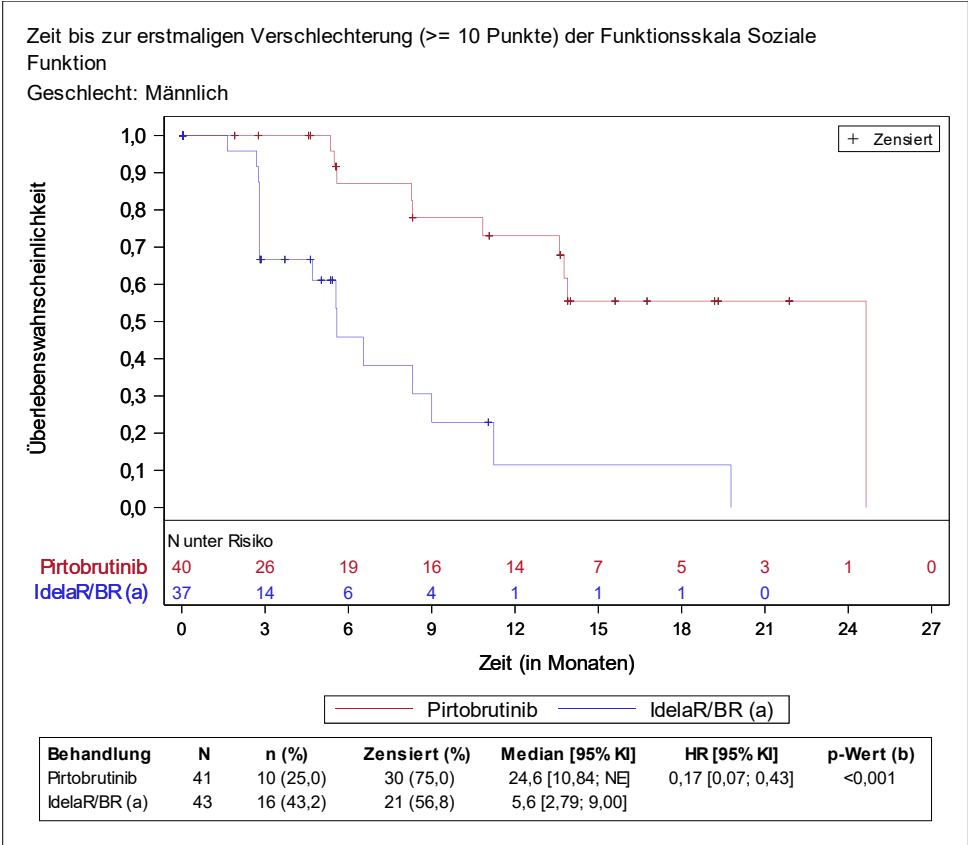
Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,022)					
Männlich	10/40 (25,0)	24,6 [10,84; NE]	16/37 (43,2)	5,6 [2,79; 9,00]	0,17 [0,07; 0,43] <0,001
Weiblich	10/17 (58,8)	8,3 [4,67; NE]	4/14 (28,6)	NE [4,83; NE]	1,27 [0,39; 4,10] 0,686
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,005)					
0	6/26 (23,1)	NE [8,28; NE]	11/22 (50,0)	5,0 [2,79; 9,00]	0,14 [0,05; 0,43] <0,001
1	11/22 (50,0)	11,6 [5,55; NE]	9/28 (32,1)	8,3 [2,79; NE]	1,04 [0,40; 2,68] 0,927
2	3/9 (33,3)	NE [5,36; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwsf10p_sub_itta_d.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Abbildung 74.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion, Subgruppenanalyse für Geschlecht: Männlich - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

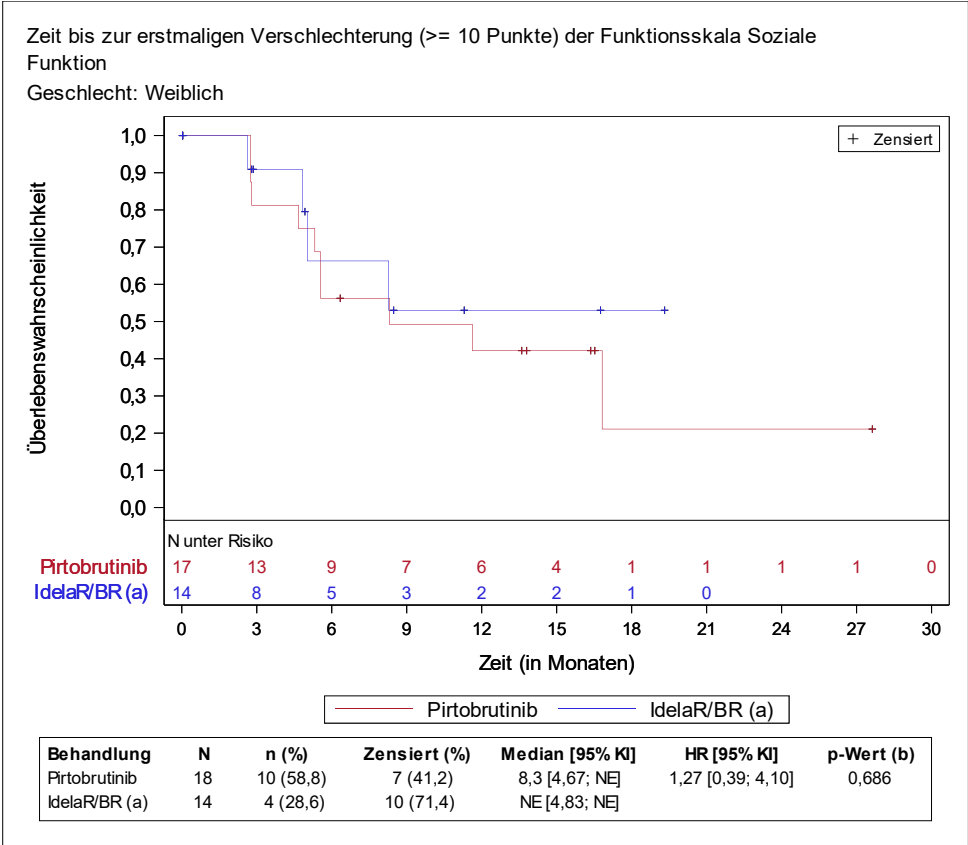
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_sub_sex1_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 06:12

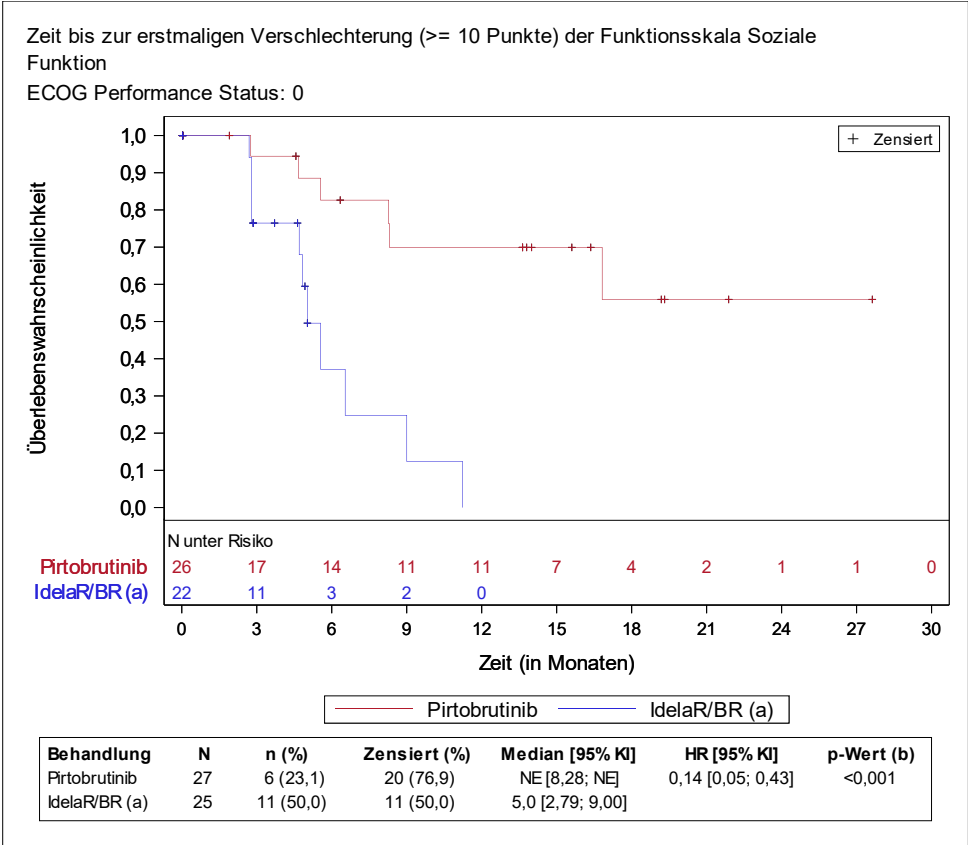
Abbildung 74.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion, Subgruppenanalyse für Geschlecht: Weiblich - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_sub_sex2_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 06:12

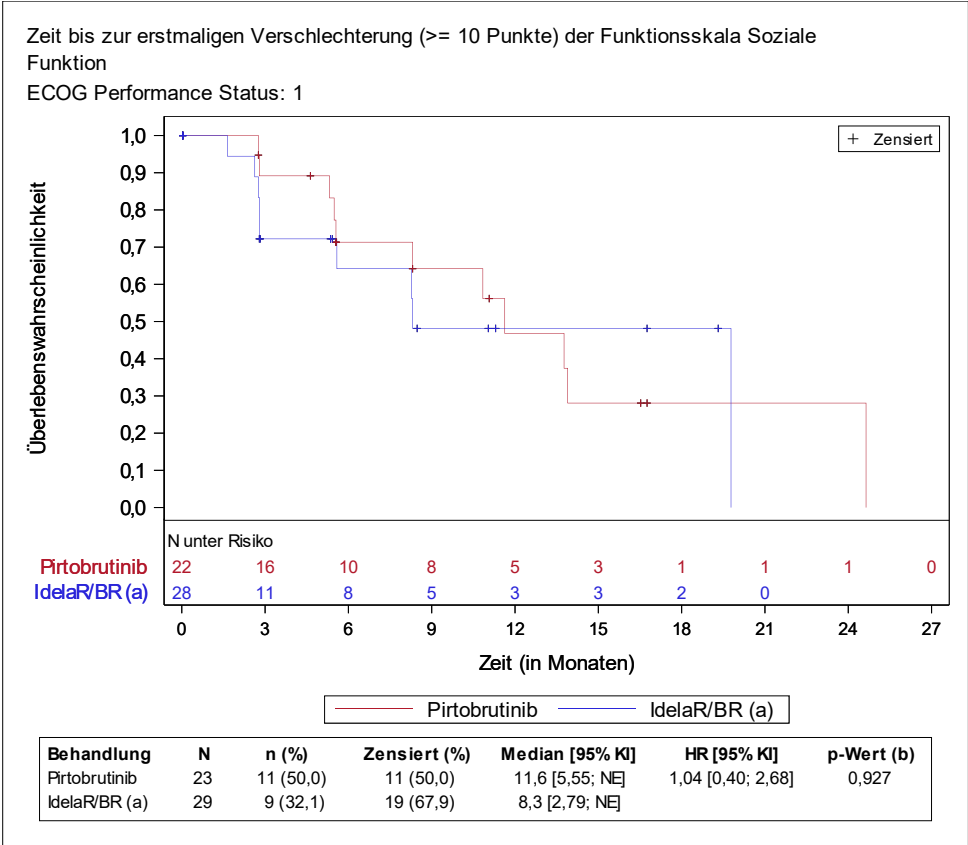
Abbildung 74.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_sub_ecogpa1_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

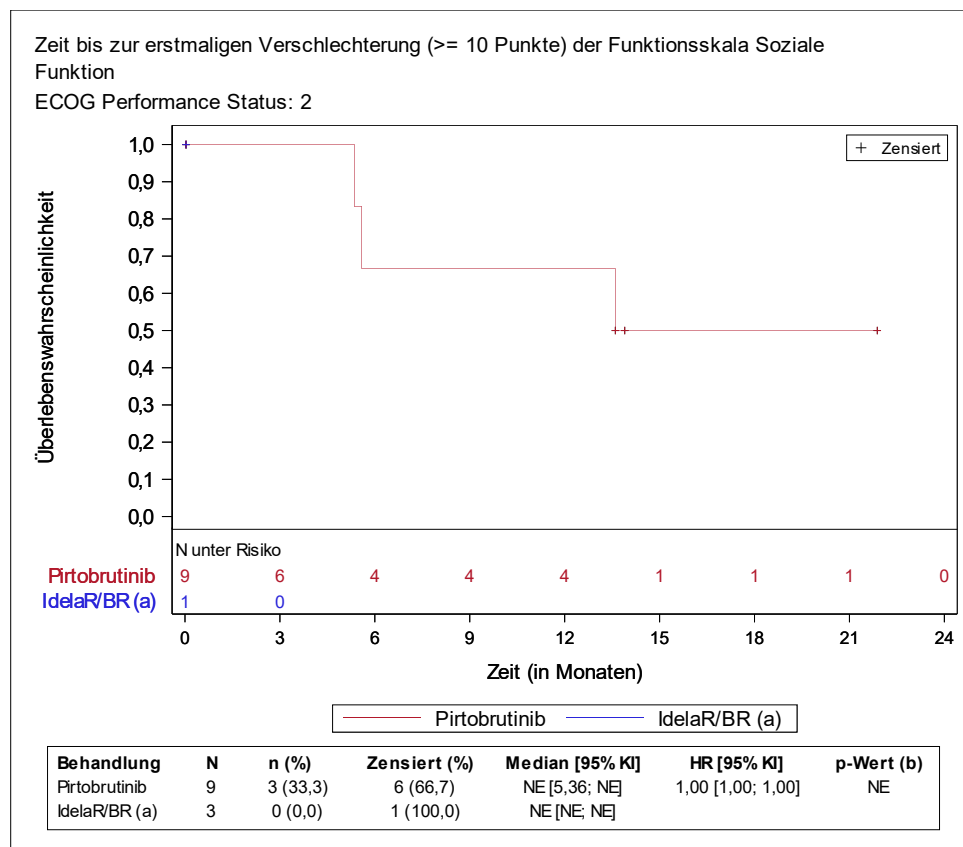
Abbildung 74.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_sub_ecogpa2_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 74.5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 2 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_sub_ecogpa3_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1

07DEC2024 / 06:12

Tabelle 75: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

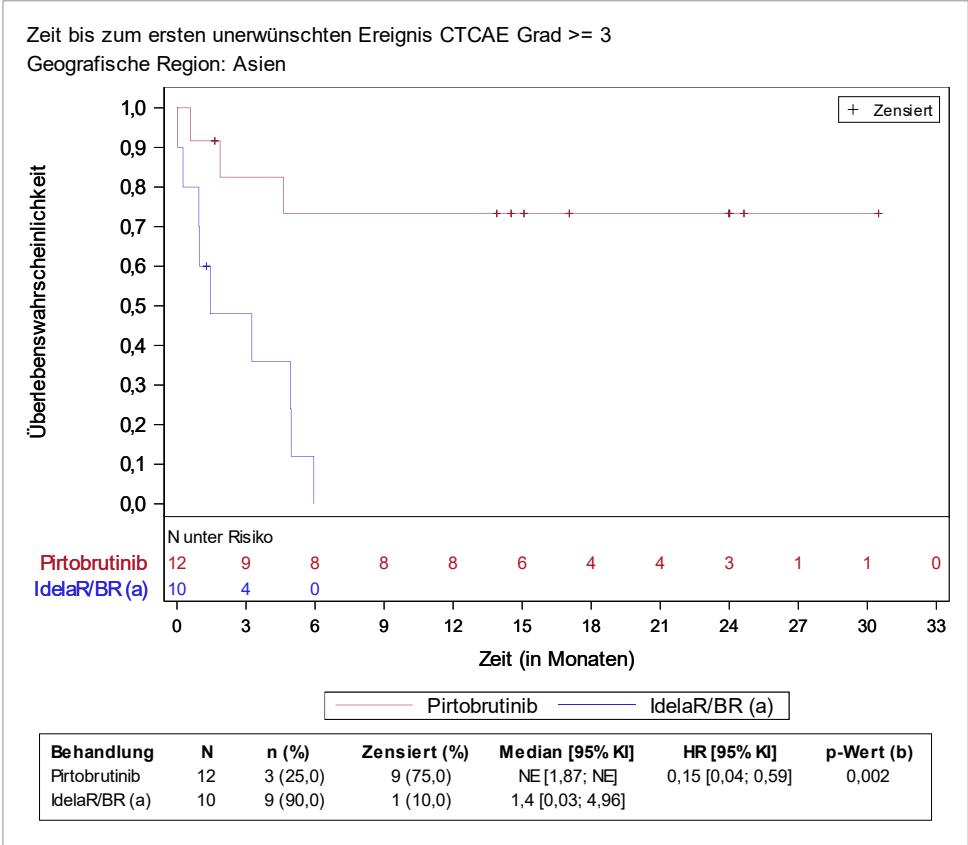
Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,005)					
Asien	3/12 (25,0)	NE [1,87; NE]	9/10 (90,0)	1,4 [0,03; 4,96]	0,15 [0,04; 0,59] 0,002
Europa	24/36 (66,7)	10,6 [3,71; 14,36]	17/27 (63,0)	7,9 [1,87; 13,57]	0,82 [0,44; 1,55] 0,537
Nordamerika	6/10 (60,0)	8,4 [0,03; NE]	11/16 (68,8)	2,5 [1,41; NE]	0,54 [0,19; 1,51] 0,233
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,024)					
CLL	32/52 (61,5)	10,6 [4,50; 15,80]	30/46 (65,2)	4,1 [1,87; 10,25]	0,63 [0,38; 1,05] 0,072
SLL	1/6 (16,7)	NE [1,64; NE]	7/7 (100,0)	3,7 [0,03; 5,95]	0,09 [0,01; 0,81] 0,009
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,001)					
≤ 3,5 mg/L	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	13/18 (72,2)	3,3 [1,41; NE]	0,05 [0,01; 0,37] <0,001
> 3,5 mg/L	30/40 (75,0)	7,7 [2,96; 11,04]	24/35 (68,6)	4,1 [1,48; 12,06]	0,86 [0,50; 1,48] 0,578
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aegr3_sub_safa_d.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

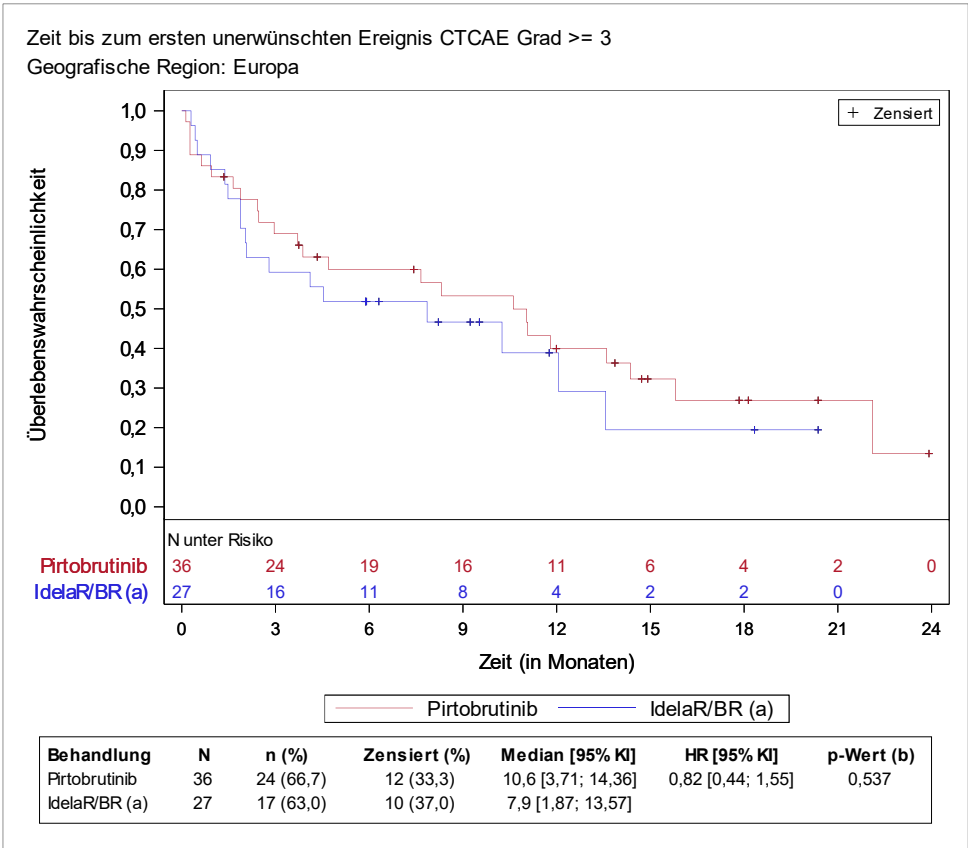
Abbildung 75.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Geografische Region: Asien - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_regpa1_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

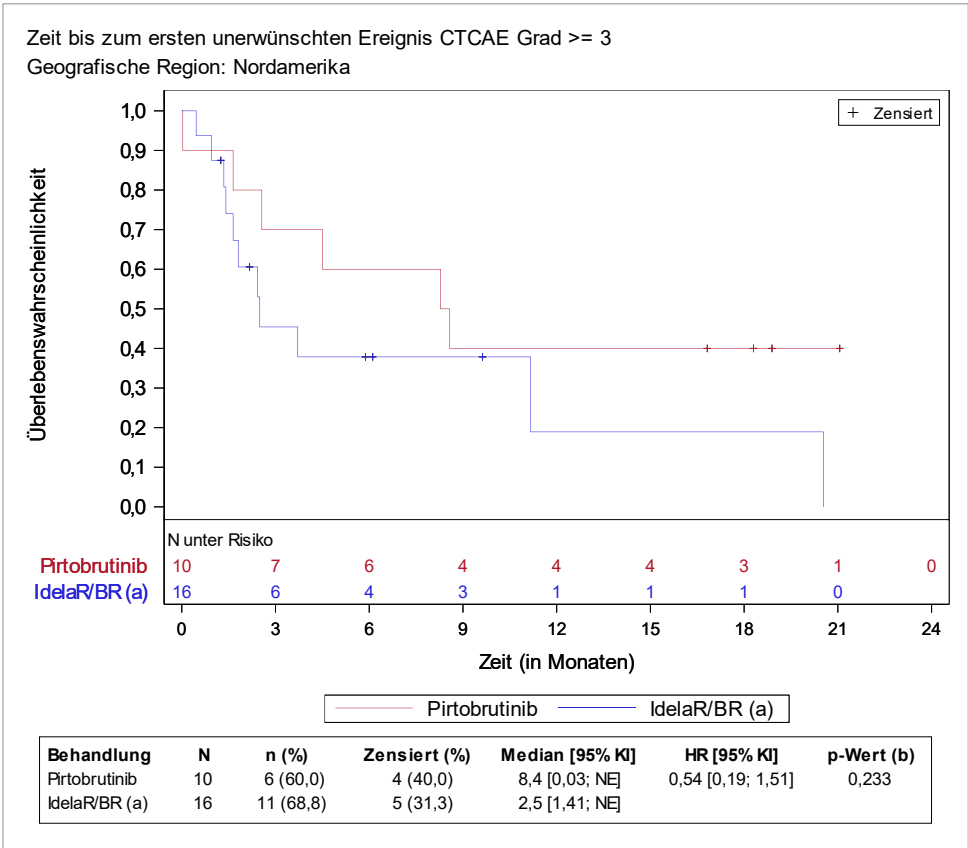
Abbildung 75.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Geografische Region: Europa - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_regpa2_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

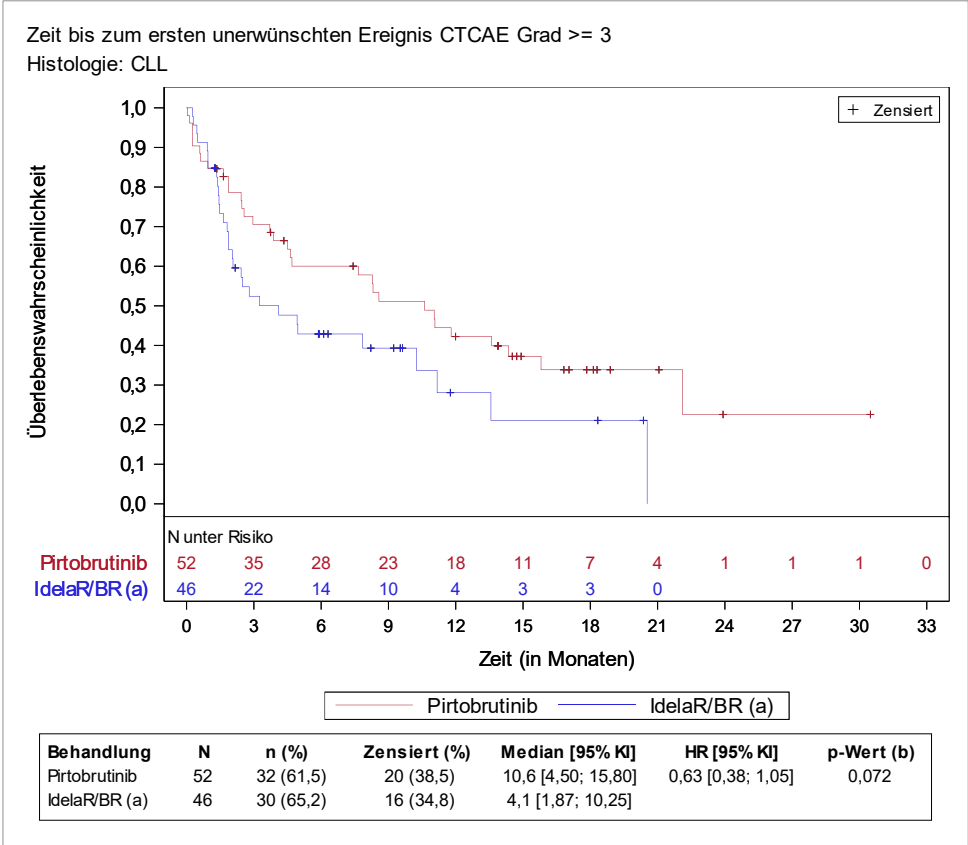
Abbildung 75.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Geografische Region: Nordamerika - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_regpa3_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

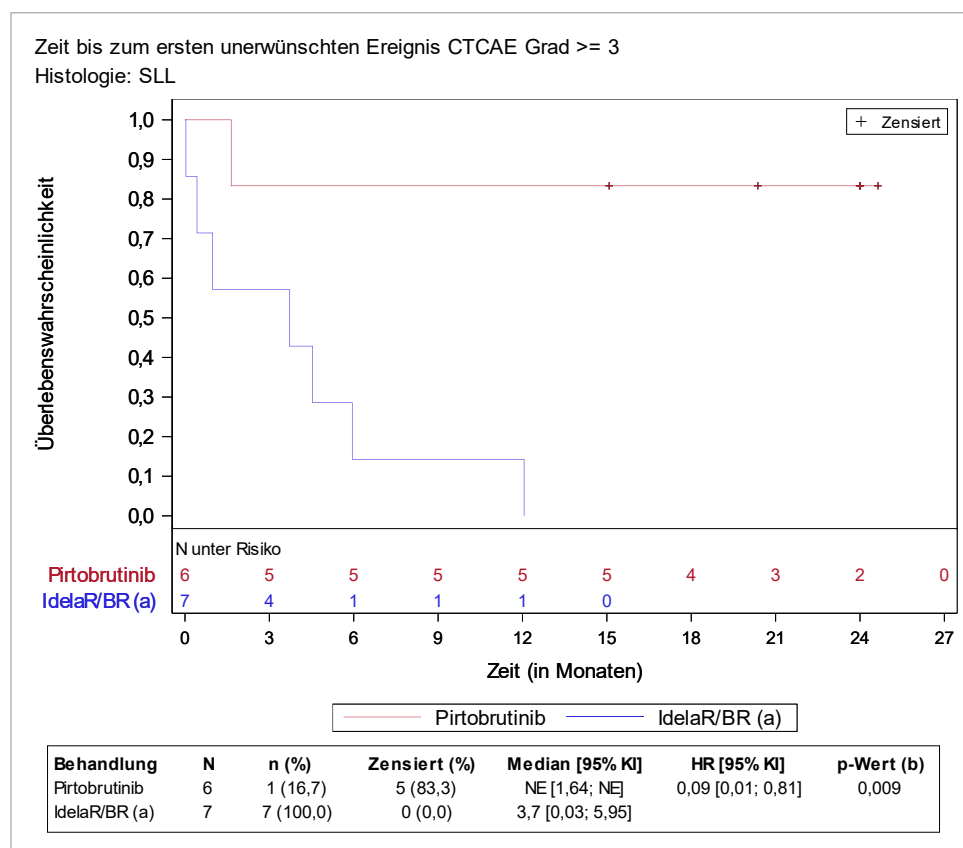
Abbildung 75.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Histologie: CLL - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_histpa1_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 75.5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Histologie: SLL - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

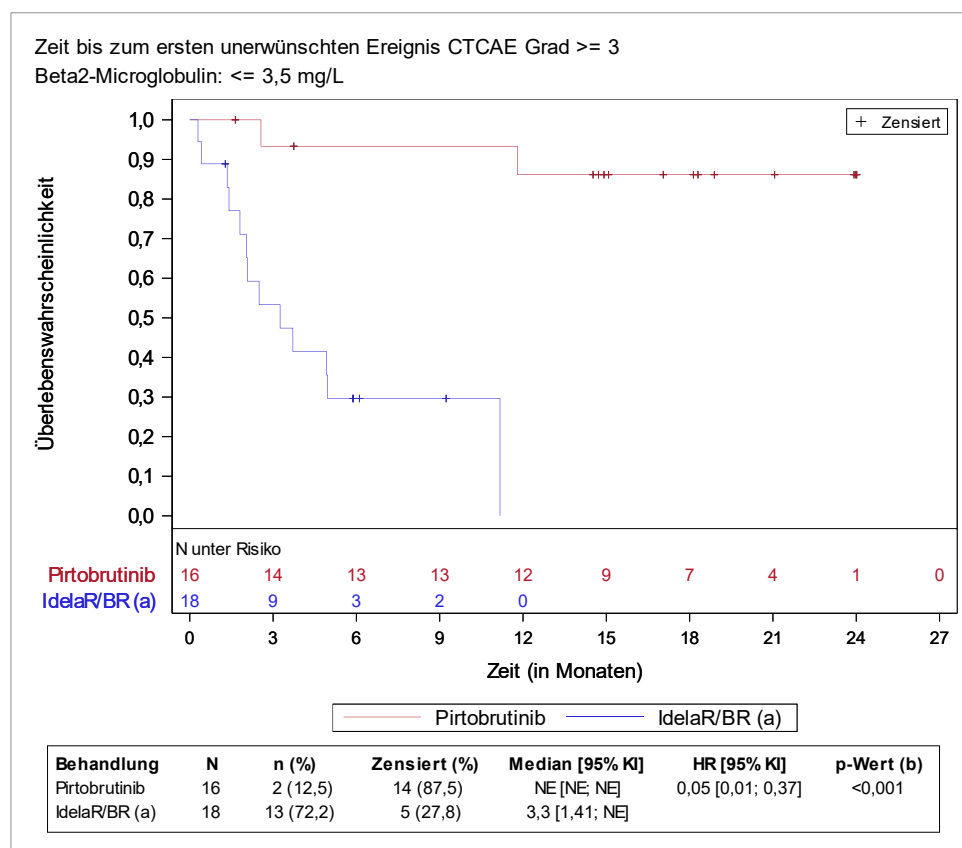
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_histpa2_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 75.6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: $\leq 3,5$ mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

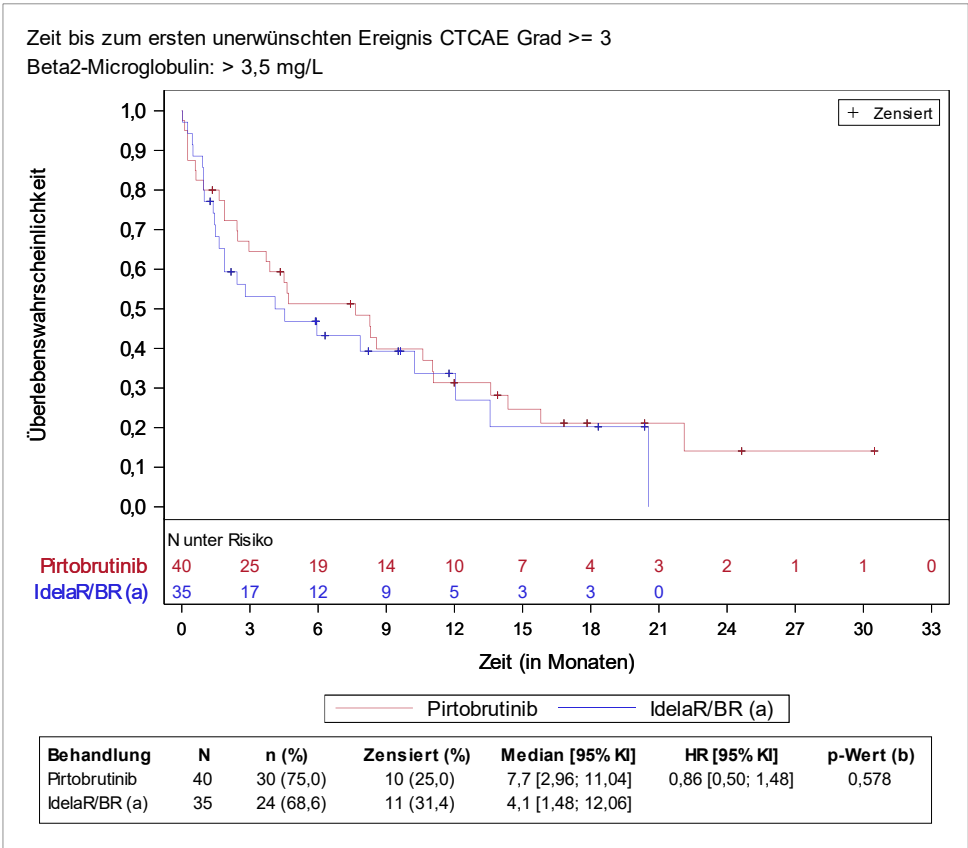
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_b2micg1_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 75.7: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 , Subgruppenanalyse für Beta2-Microglobulin: $> 3,5$ mg/L - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

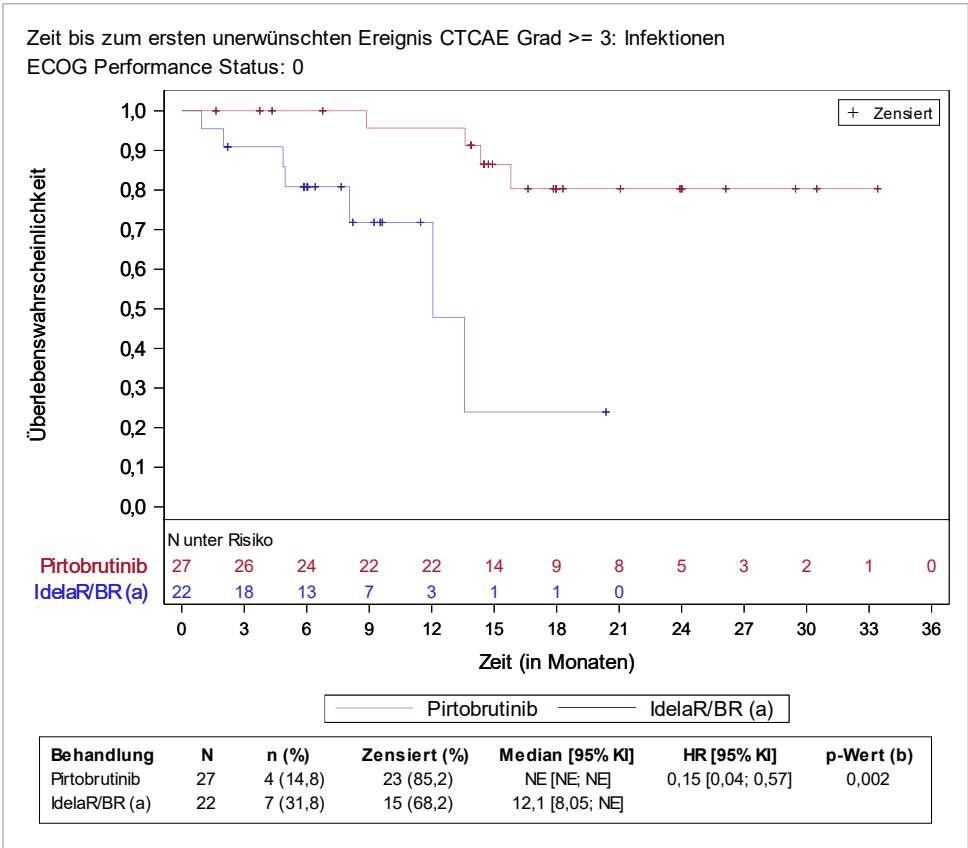
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aegr3_sub_b2micg2_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Tabelle 76: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,022)					
0	4/27 (14,8)	NE [NE; NE]	7/22 (31,8)	12,1 [8,05; NE]	0,15 [0,04; 0,57] 0,002
1	8/22 (36,4)	21,3 [8,31; NE]	5/28 (17,9)	20,5 [7,85; NE]	1,19 [0,37; 3,83] 0,773
2	2/9 (22,2)	NE [1,68; NE]	2/3 (66,7)	4,1 [2,00; NE]	0,22 [0,02; 2,90] 0,221
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen: SOC Infections and infestations.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_in3aesi_sub_safa_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

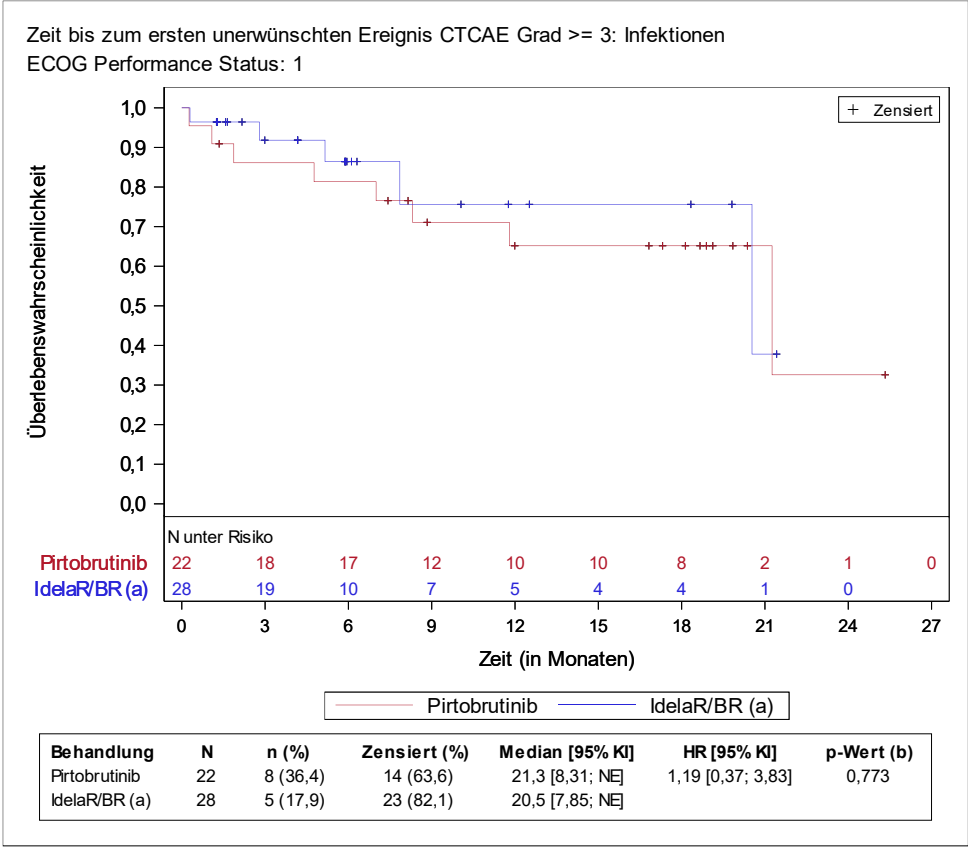
Abbildung 76.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in3aesi_sub_ecogpa1_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

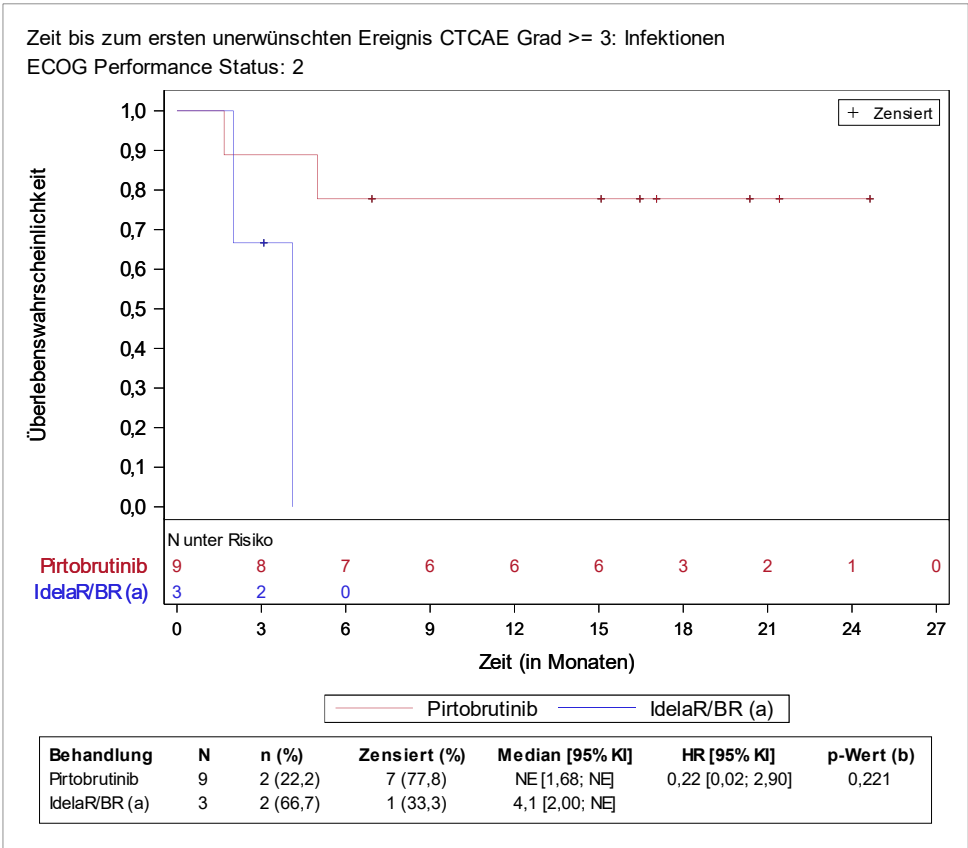
Abbildung 76.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in3aesi_sub_ecogpa2_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 76.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 2 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

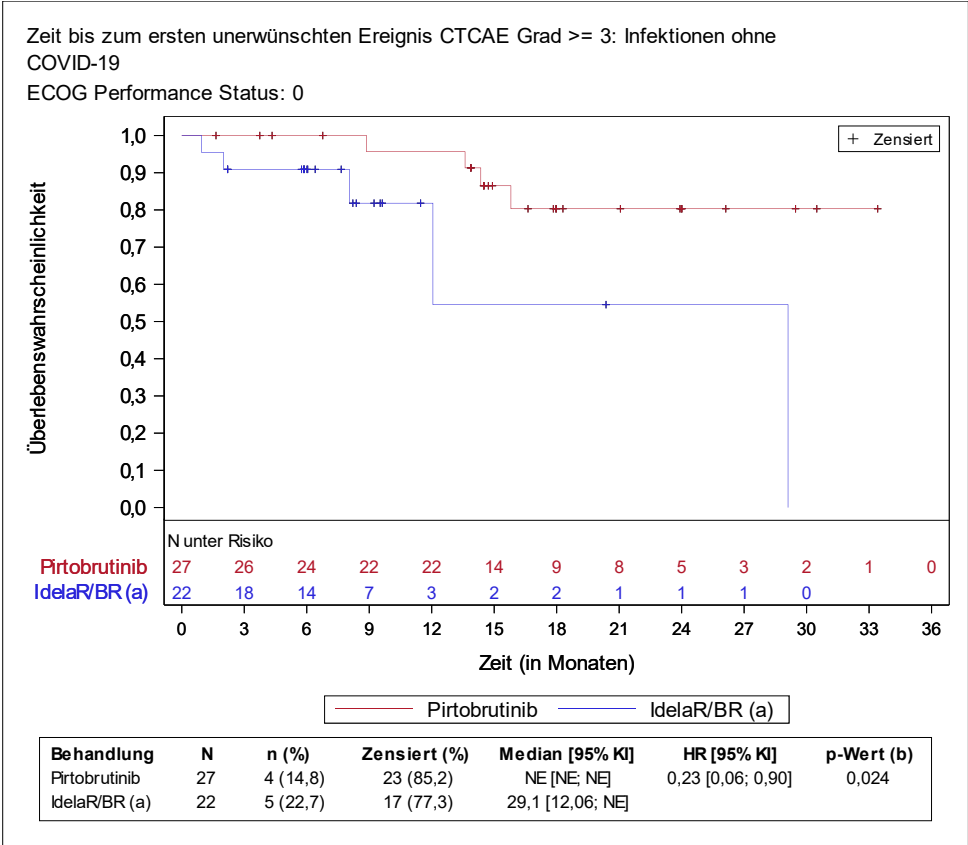
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_in3aesi_sub_ecogpa3_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Tabelle 77: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,036)					
0	4/27 (14,8)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7)	29,1 [12,06; NE]	0,23 [0,06; 0,90] 0,024
1	8/22 (36,4)	21,3 [8,31; NE]	5/28 (17,9)	20,5 [12,02; NE]	1,23 [0,38; 3,97] 0,724
2	1/9 (11,1)	NE [1,68; NE]	2/3 (66,7)	4,1 [2,00; NE]	0,22 [0,02; 2,90] 0,221
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen ohne COVID-19: SOC Infections and infestations ohne PTs COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ino3aesi_sub_safa_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

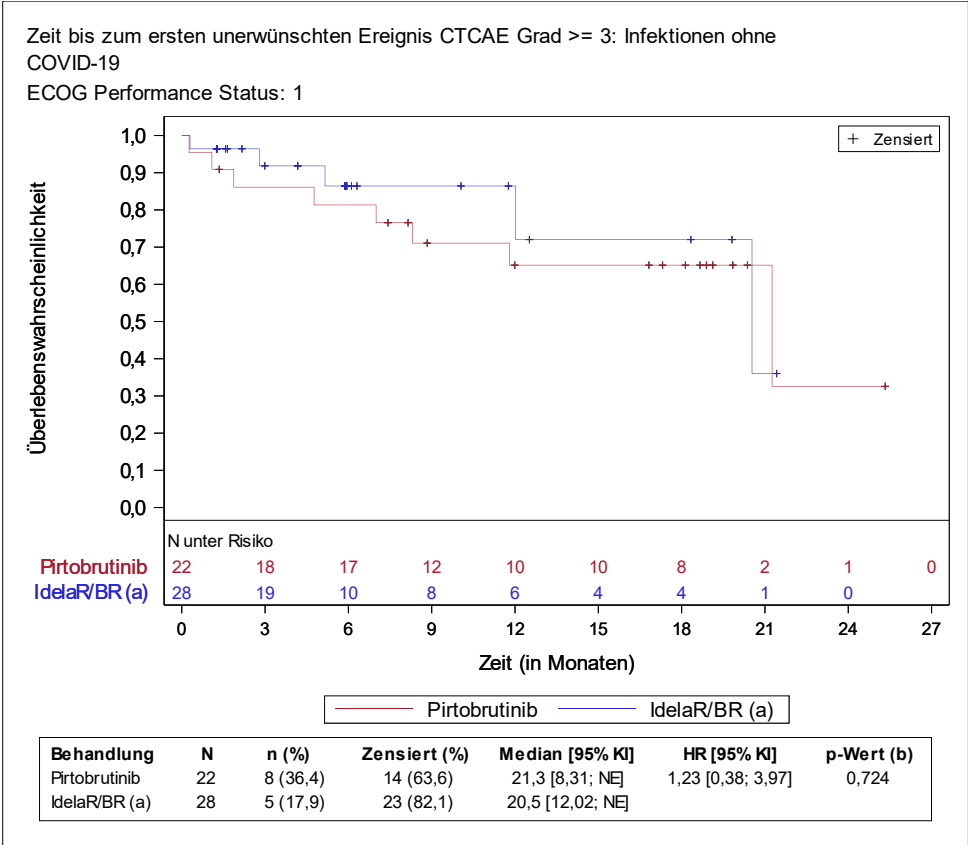
Abbildung 77.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen ohne COVID-19, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 0 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino3aesi_sub_ecogpa1_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

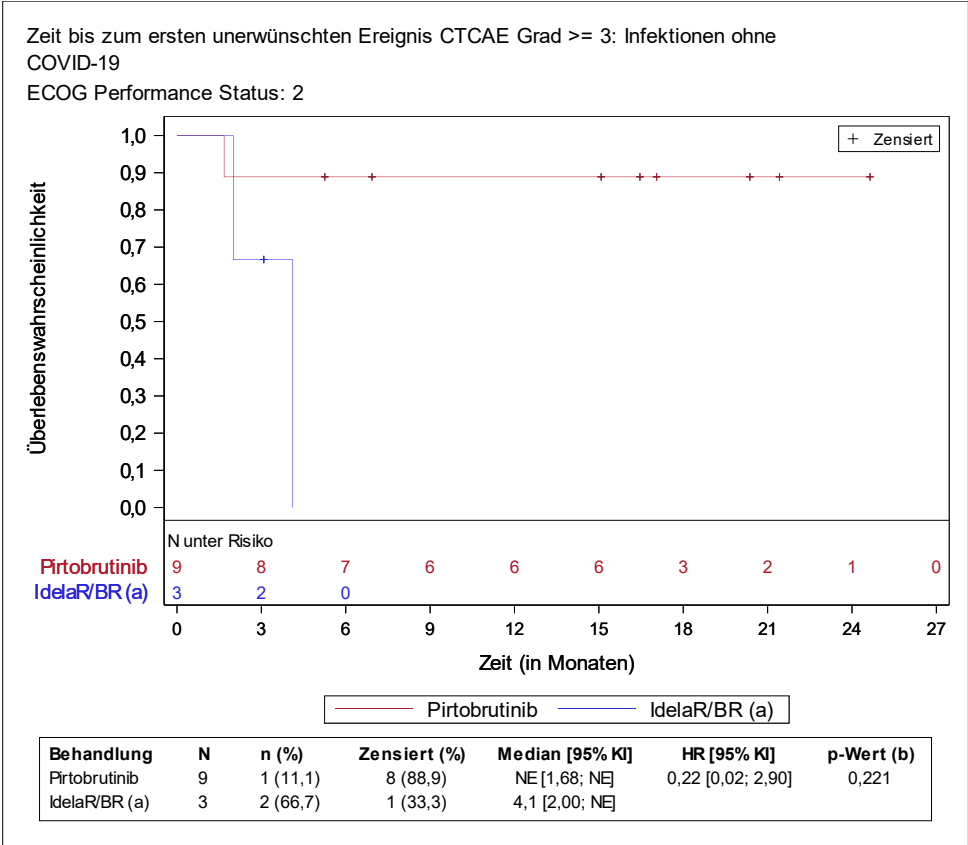
Abbildung 77.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen ohne COVID-19, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 1 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino3aesi_sub_ecogpa2_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 77.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen ohne COVID-19, Subgruppenanalyse für ECOG Performance Status: 2 - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ino3aesi_sub_ecogpa3_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Tabelle 78: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,014)					
Asien	4/12 (33,3)	NE [3,71; NE]	8/10 (80,0)	1,8 [0,13; 4,67]	0,15 [0,04; 0,60] 0,002
Europa	8/36 (22,2)	NE [22,11; NE]	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	2,53 [0,53; 12,06] 0,228
Nordamerika	3/10 (30,0)	NE [1,64; NE]	5/16 (31,3)	NE [2,43; NE]	0,82 [0,19; 3,64] 0,799
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,024)					
Ja	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	5/15 (33,3)	NE [1,41; NE]	0,24 [0,04; 1,32] 0,079
Nein	9/30 (30,0)	NE [22,11; NE]	2/26 (7,7)	NE [NE; NE]	3,93 [0,84; 18,41] 0,062
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Neutropenie PTs: Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutropenic sepsis, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased.					

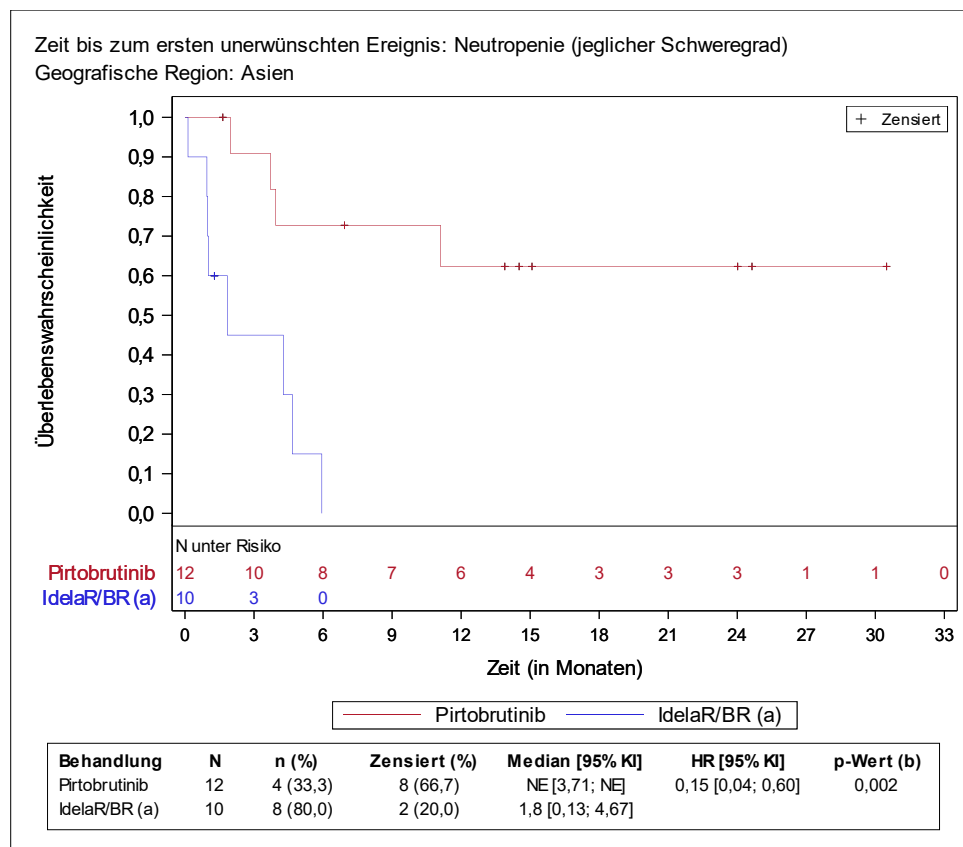
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_neaes_sub_safa_d.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Abbildung 78.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Geografische Region: Asien - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

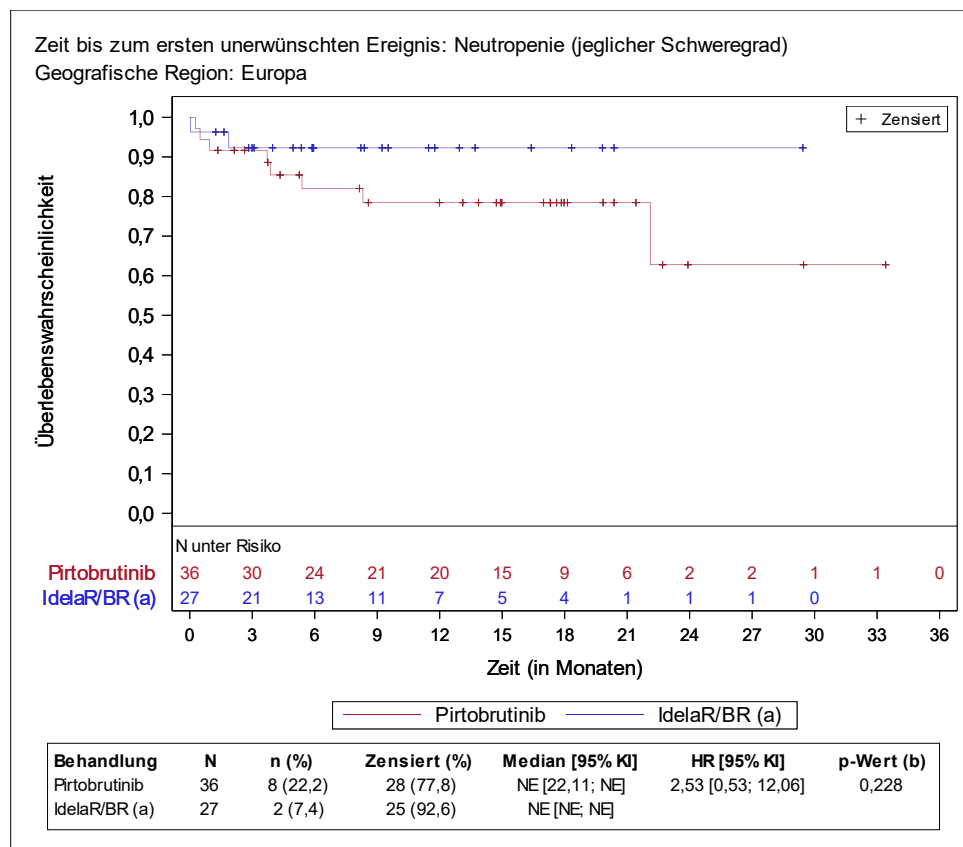
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_neaes_sub_regpa1_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Abbildung 78.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Geografische Region: Europa - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

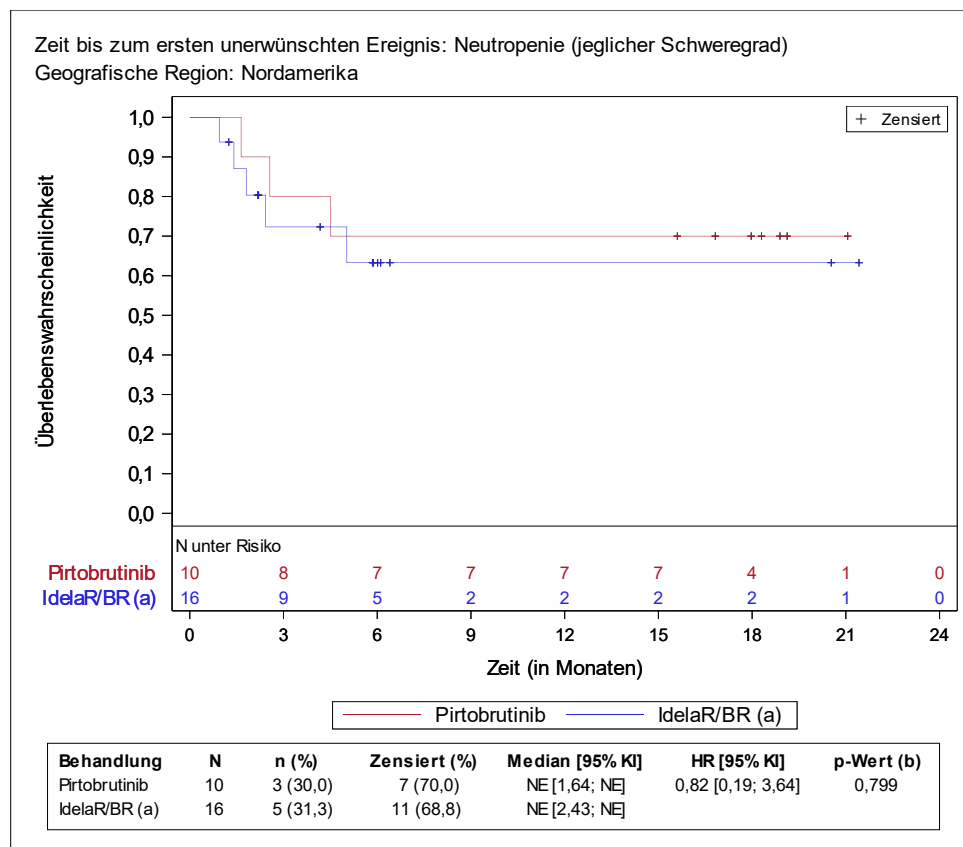
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_neaes_sub_regpa2_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 78.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Geografische Region: Nordamerika - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

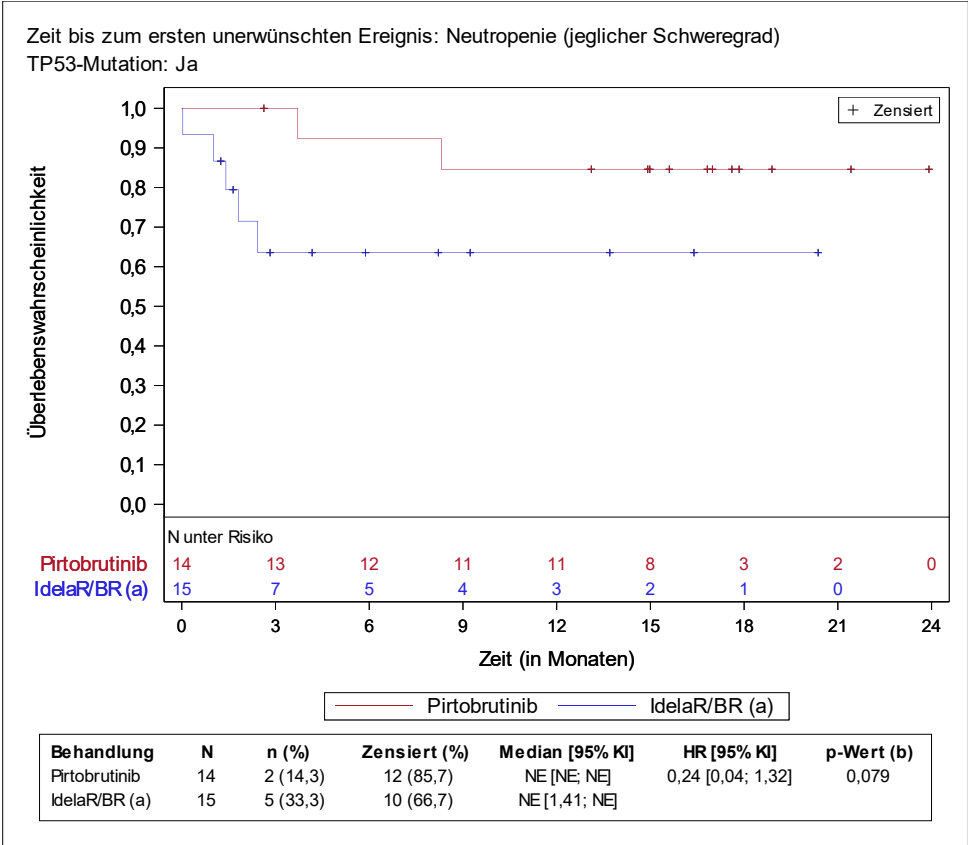
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_neaes_sub_regpa3_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

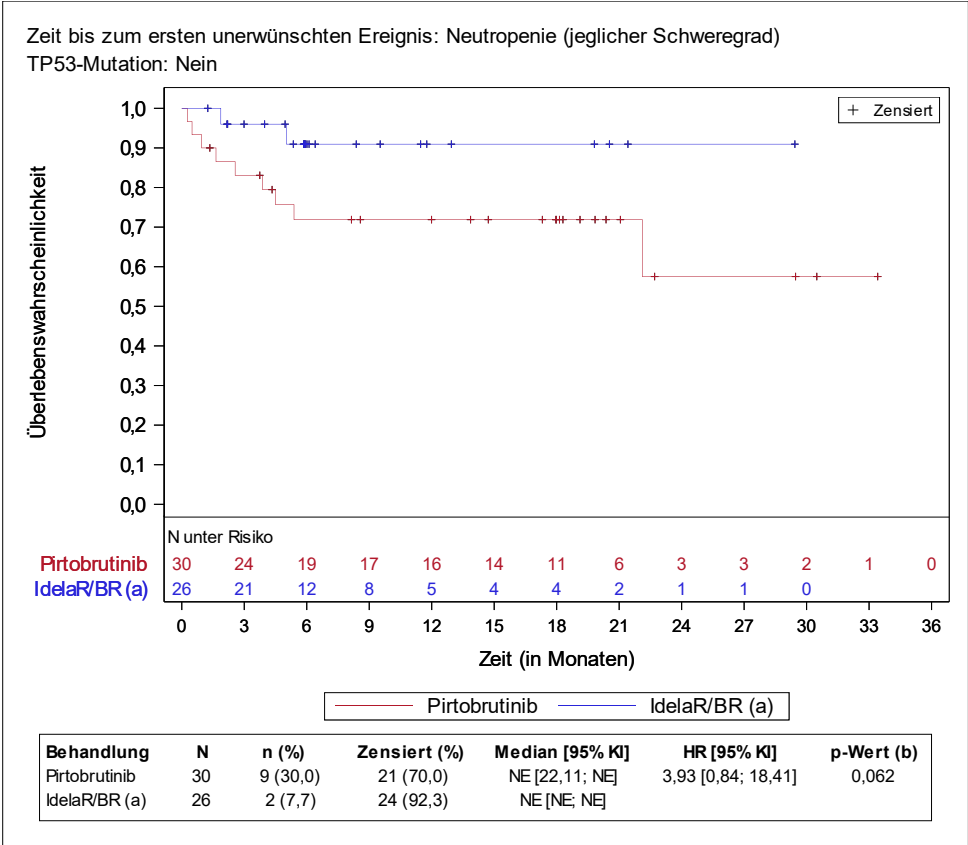
Abbildung 78.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für TP53-Mutation: Ja - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_neaes_sub_tp53mut1_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 78.5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für TP53-Mutation: Nein - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

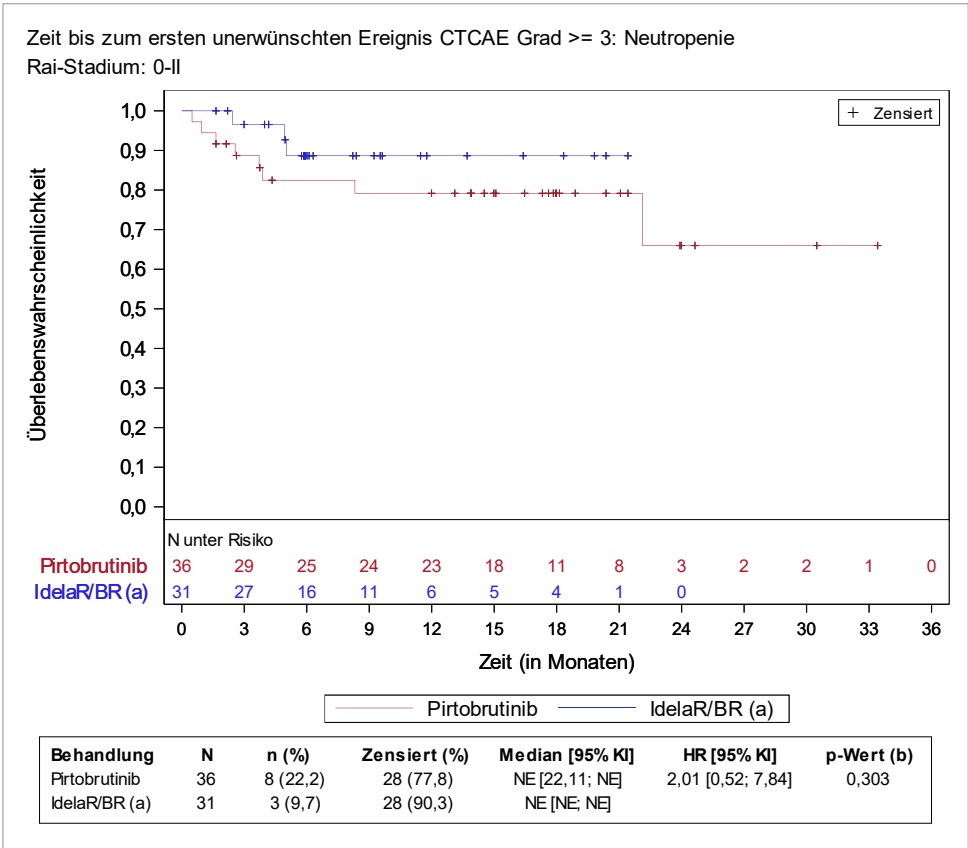
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_neaes_sub_tp53mut2_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Tabelle 79: Interagierende Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,007)					
0-II	8/36 (22,2)	NE [22,11; NE]	3/31 (9,7)	NE [NE; NE]	2,01 [0,52; 7,84] 0,303
III-IV	2/21 (9,5)	NE [NE; NE]	8/21 (38,1)	5,9 [1,45; NE]	0,15 [0,03; 0,70] 0,006
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Neutropenie PTs: Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutropenic sepsis, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ne3aesi_sub_safa_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

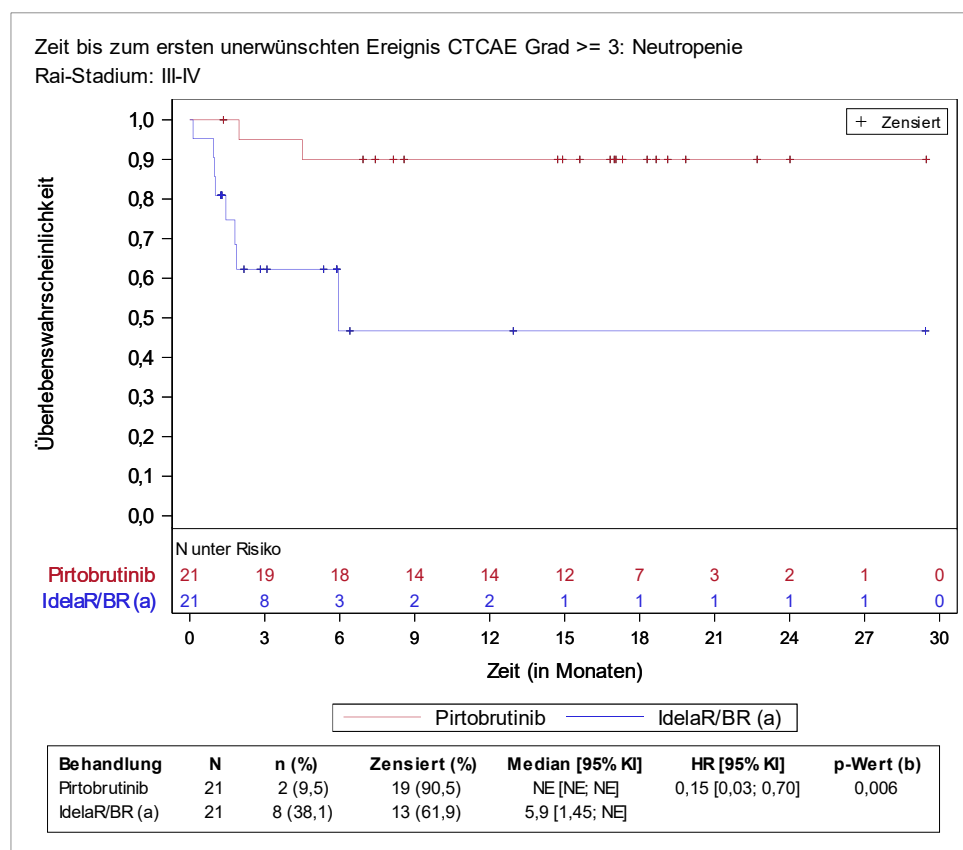
Abbildung 79.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad $\geq$ 3: Neutropenie, Subgruppenanalyse für Rai-Stadium: 0-II - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ne3aesi_sub_raistage1_safa.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:12

Abbildung 79.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Neutropenie, Subgruppenanalyse für Rai-Stadium: III-IV - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ne3aesi_sub_raistage2_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:12

Table 80: Interacting Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Alanine aminotransferase increased - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,032)					
0-II	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	13/31 (41,9)	NE [2,04; NE]	0,05 [0,01; 0,37] <0,001
III-IV	2/21 (9,5)	NE [NE; NE]	1/21 (4,8)	NE [NE; NE]	1,44 [0,11; 19,28] 0,783
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

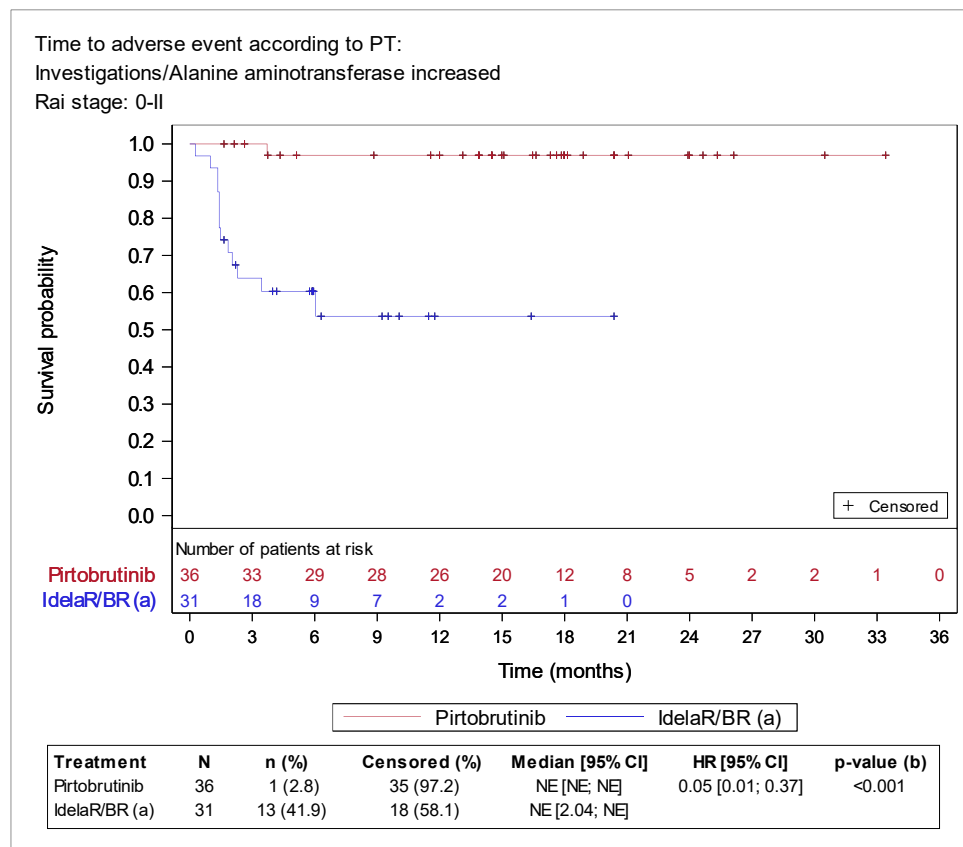
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppa001_sub_safa_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Figure 80.1: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Investigations/Alanine aminotransferase increased, subgroup analysis for Rai stage: 0-II - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

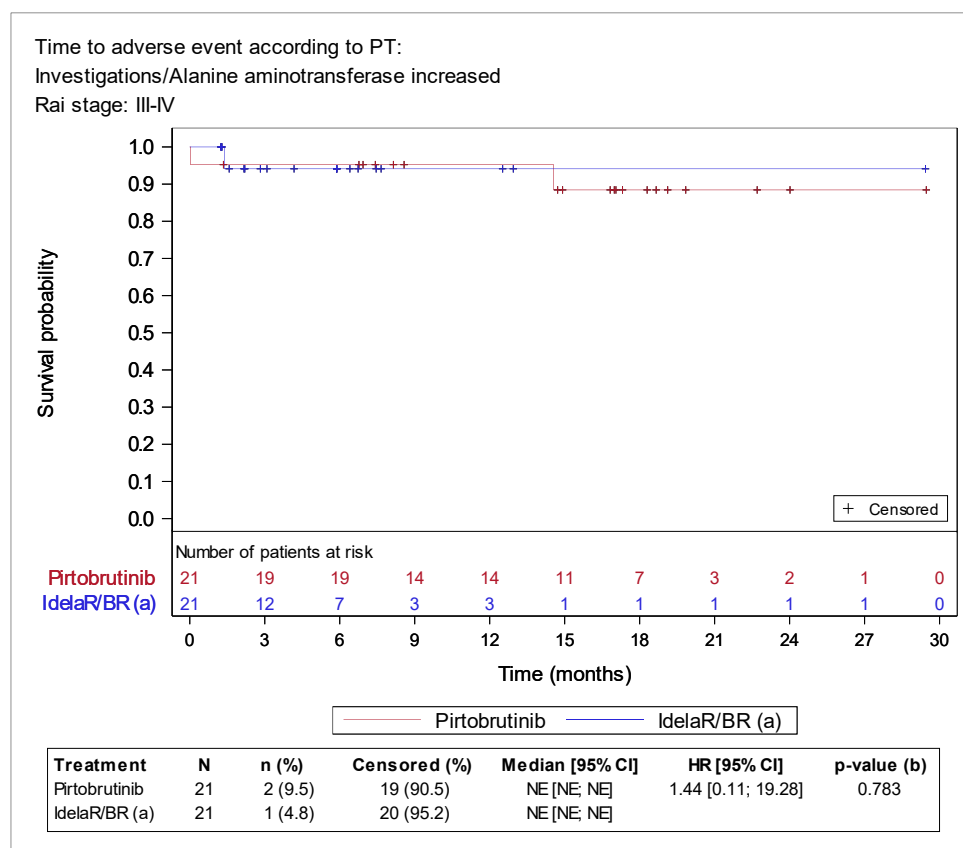
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa001_sub_raistage1_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 80.2: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Investigations/Alanine aminotransferase increased, subgroup analysis for Rai stage: III-IV - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa001_sub_raistage2_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Table 81: Interacting Subgroups: Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Nausea - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,029)					
< 65 years	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	5/13 (38,5)	6,5 [0,10; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
≥ 65 years	6/33 (18,2)	NE [24,18; NE]	7/40 (17,5)	NE [NE; NE]	0,71 [0,22; 2,27] 0,560
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

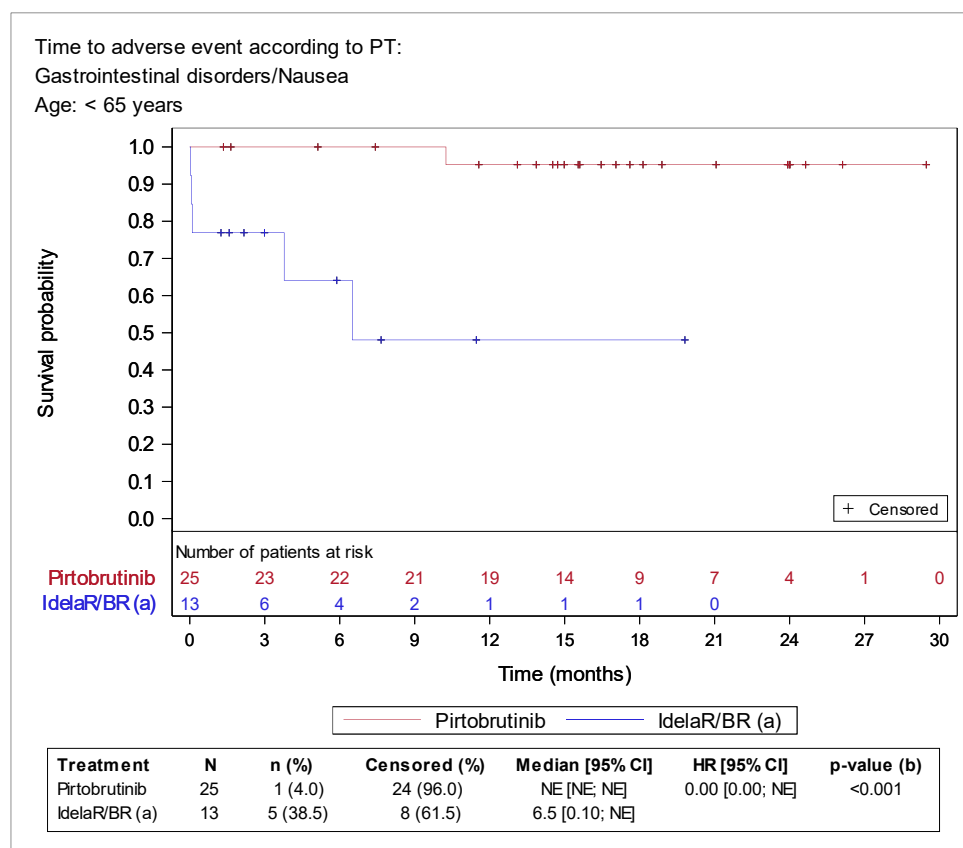
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppa015_sub_safa_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Figure 81.1: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Nausea, subgroup analysis for Age: < 65 years - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

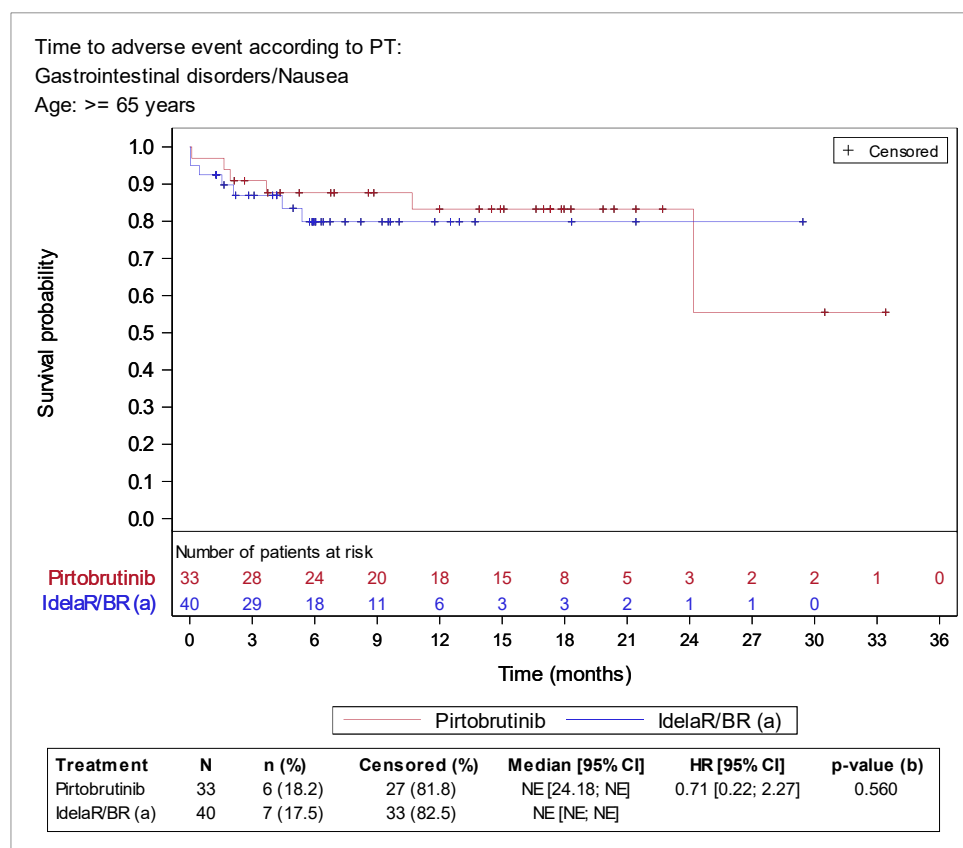
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa015_sub_agegr21_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 81.2: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Nausea, subgroup analysis for Age: ≥ 65 years - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa015_sub_agegr22_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Table 82: Interacting Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,013)					
0-II	6/36 (16,7)	NE [24,18; NE]	20/31 (64,5)	2,8 [0,72; 12,12]	0,12 [0,04; 0,32] <0,001
III-IV	9/21 (42,9)	NE [4,63; NE]	7/21 (33,3)	NE [2,37; NE]	0,89 [0,32; 2,49] 0,825
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,040)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	11/18 (61,1)	1,8 [0,46; NE]	0,06 [0,01; 0,50] <0,001
> 3,5 mg/L	13/40 (32,5)	NE [10,58; NE]	17/35 (48,6)	10,3 [2,66; NE]	0,38 [0,18; 0,83] 0,012
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,018)					
Yes	3/19 (15,8)	24,2 [24,18; NE]	10/15 (66,7)	2,4 [0,46; 3,71]	0,04 [0,01; 0,35] <0,001
No	12/35 (34,3)	NE [10,58; NE]	16/34 (47,1)	10,3 [1,64; NE]	0,49 [0,23; 1,04] 0,059
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

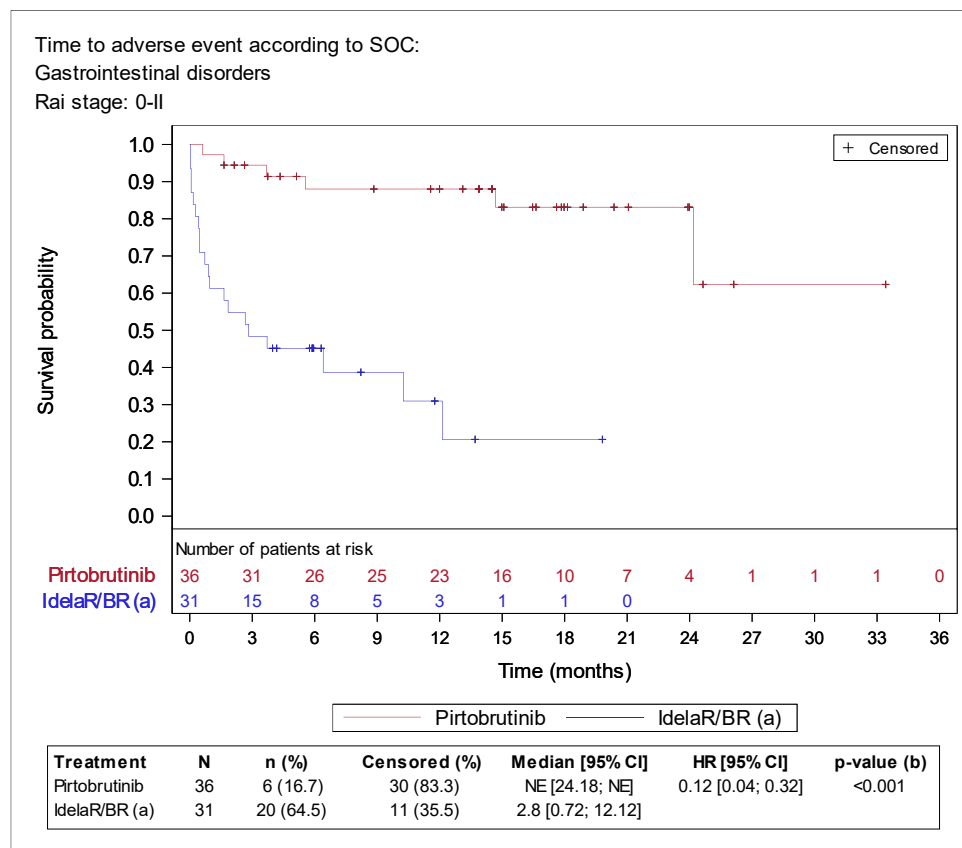
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespa003_sub_safa_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Figure 82.1: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders, subgroup analysis for Rai stage: 0-II - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

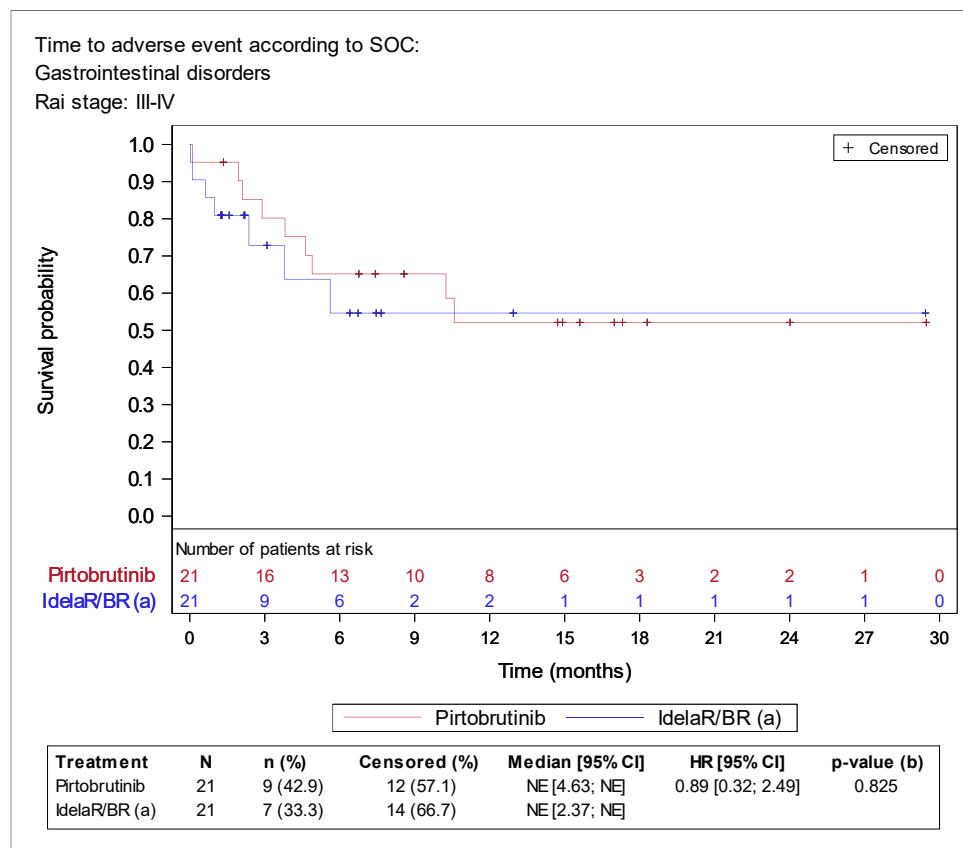
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa003_sub_raistage1_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 82.2: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders, subgroup analysis for Rai stage: III-IV - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

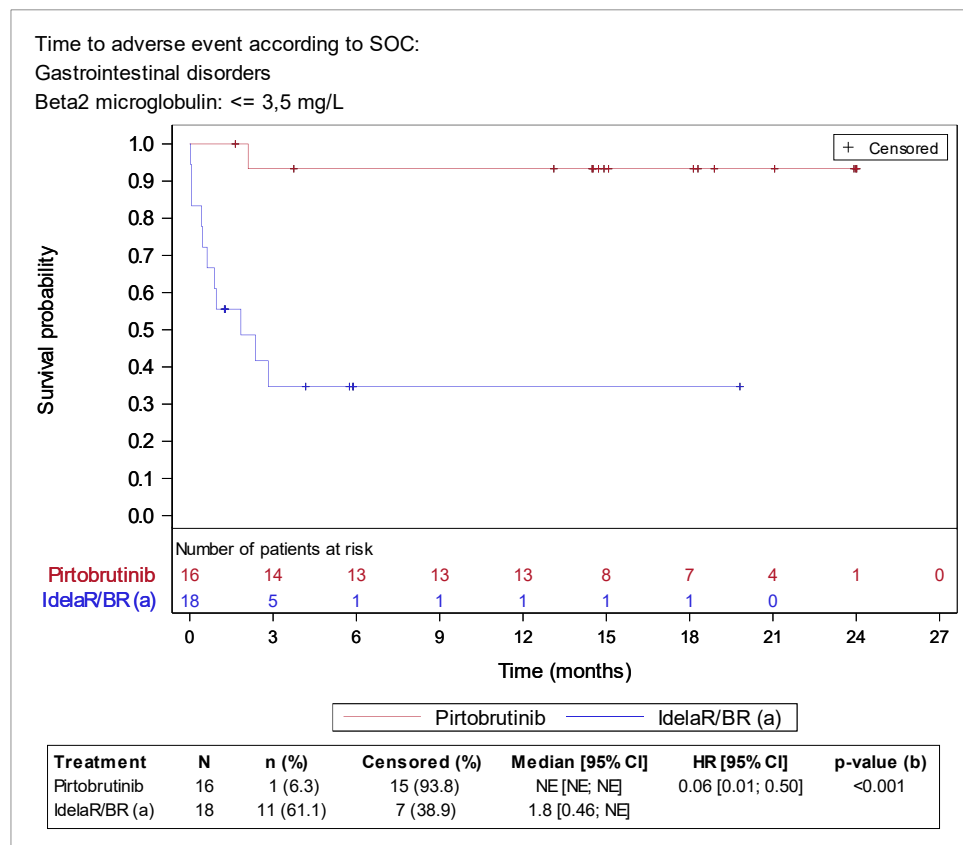
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa003_sub_raistage2_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 82.3: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders, subgroup analysis for Beta2 microglobulin: $\leq 3,5$ mg/L - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

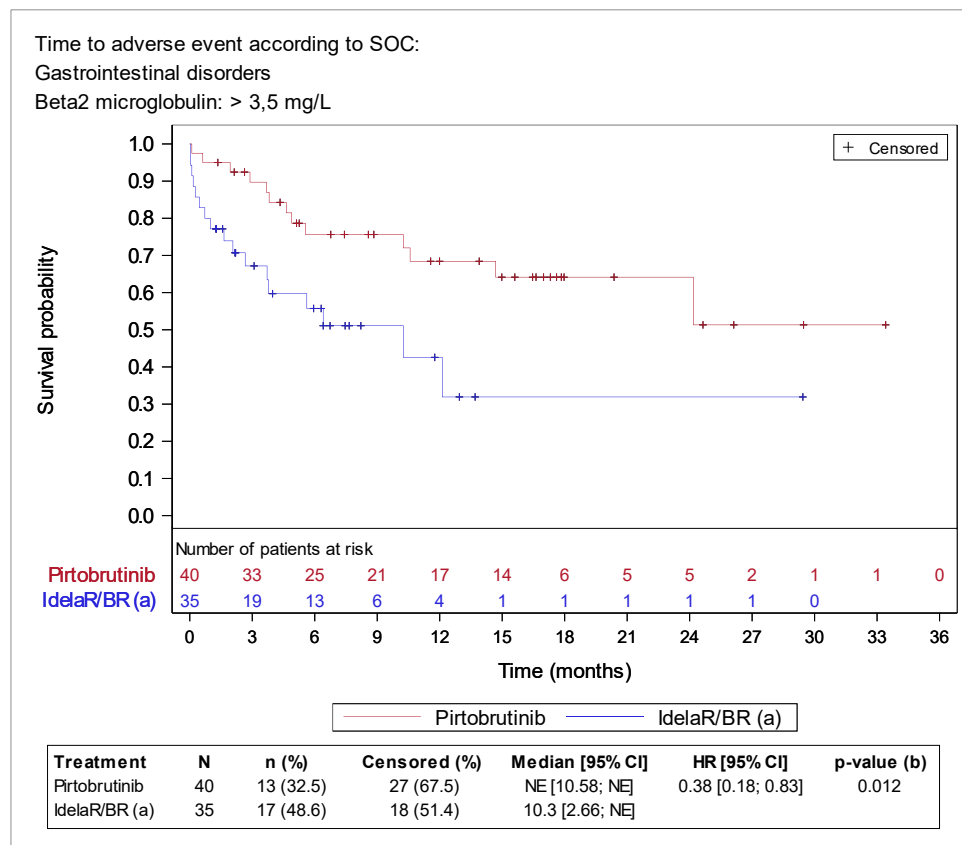
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa003_sub_b2micg1_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 82.4: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders, subgroup analysis for Beta2 microglobulin: > 3,5 mg/L - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

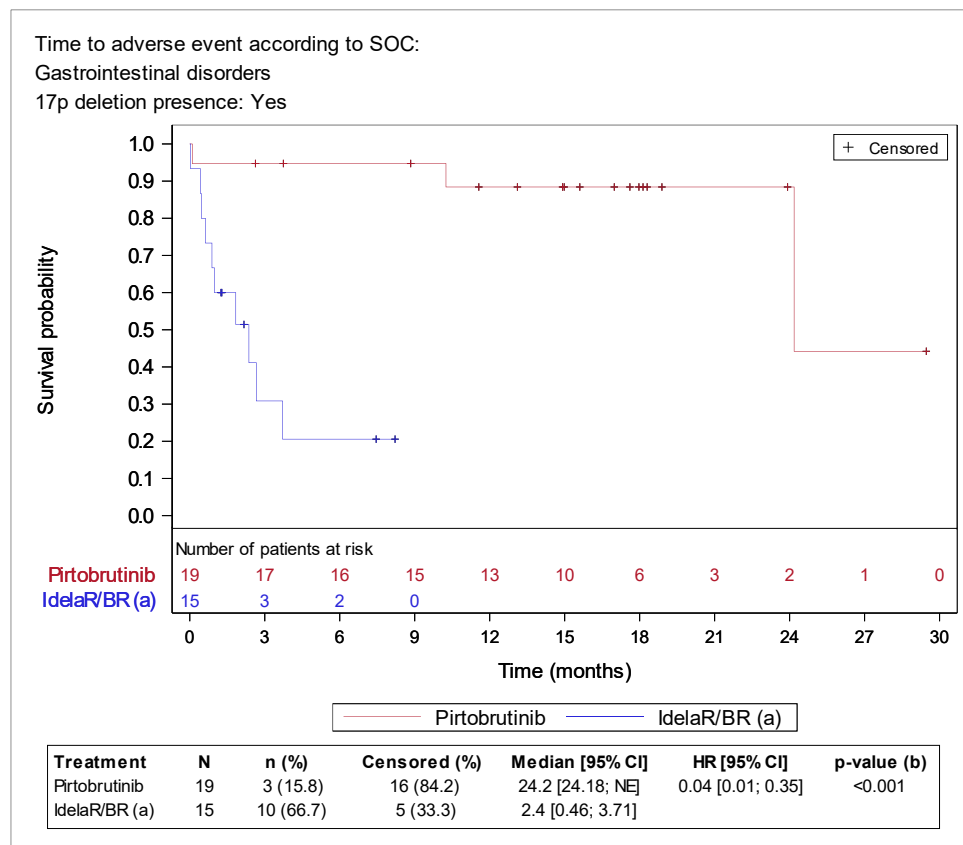
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa003_sub_b2micg2_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 82.5: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders, subgroup analysis for 17p deletion presence: Yes - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

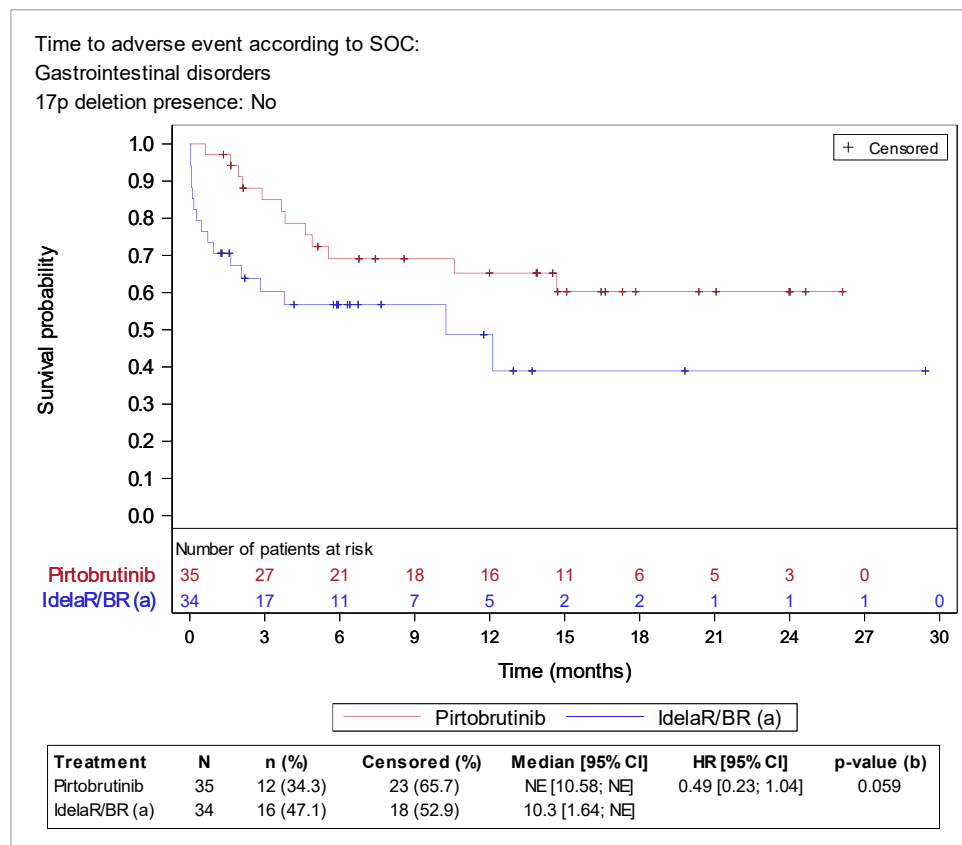
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa003_sub_p17dp1_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 82.6: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders, subgroup analysis for 17p deletion presence: No - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa003_sub_p17dp2_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Table 83: Interacting Subgroups: Time to adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,042)					
< 65 years	7/25 (28,0)	NE [15,77; NE]	8/13 (61,5)	4,5 [0,85; NE]	0,24 [0,08; 0,68] 0,004
≥ 65 years	18/33 (54,5)	13,0 [4,07; NE]	20/40 (50,0)	7,0 [1,74; NE]	0,73 [0,37; 1,42] 0,356
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,009)					
≤ 3,5 mg/L	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	11/18 (61,1)	2,8 [0,13; NE]	0,15 [0,03; 0,69] 0,005
> 3,5 mg/L	22/40 (55,0)	13,8 [6,28; 22,05]	17/35 (48,6)	7,0 [3,78; NE]	0,72 [0,37; 1,39] 0,322
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

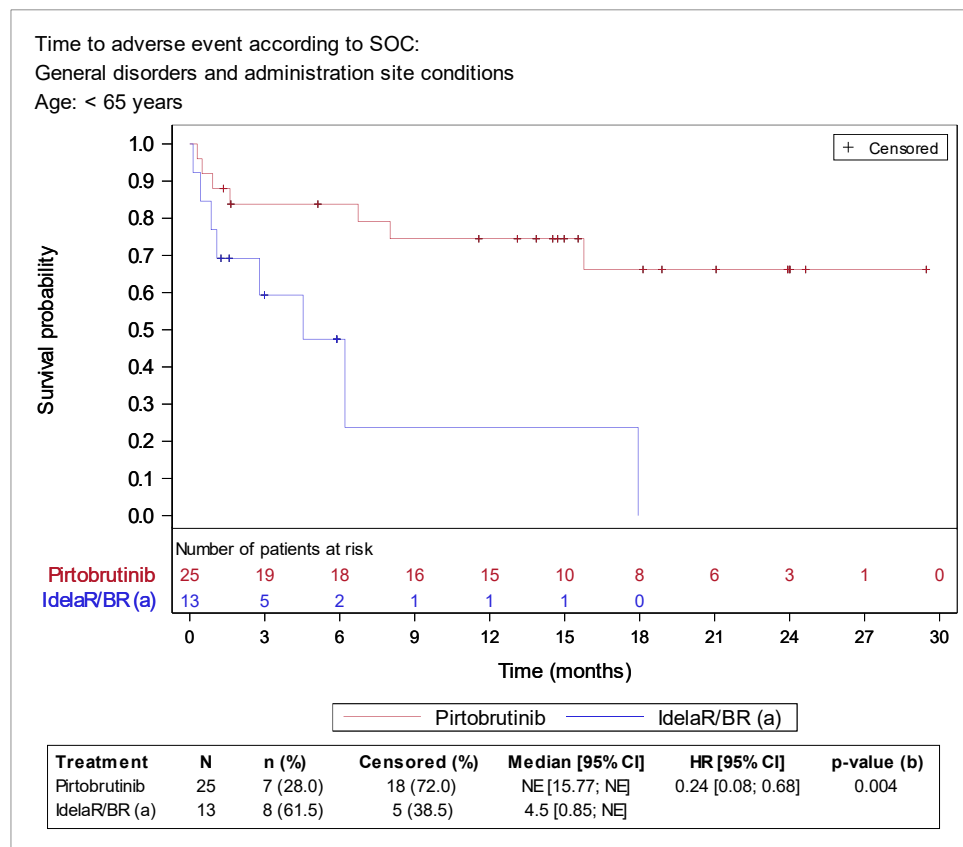
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespa004_sub_safa_d.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Figure 83.1: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions, subgroup analysis for Age: < 65 years - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

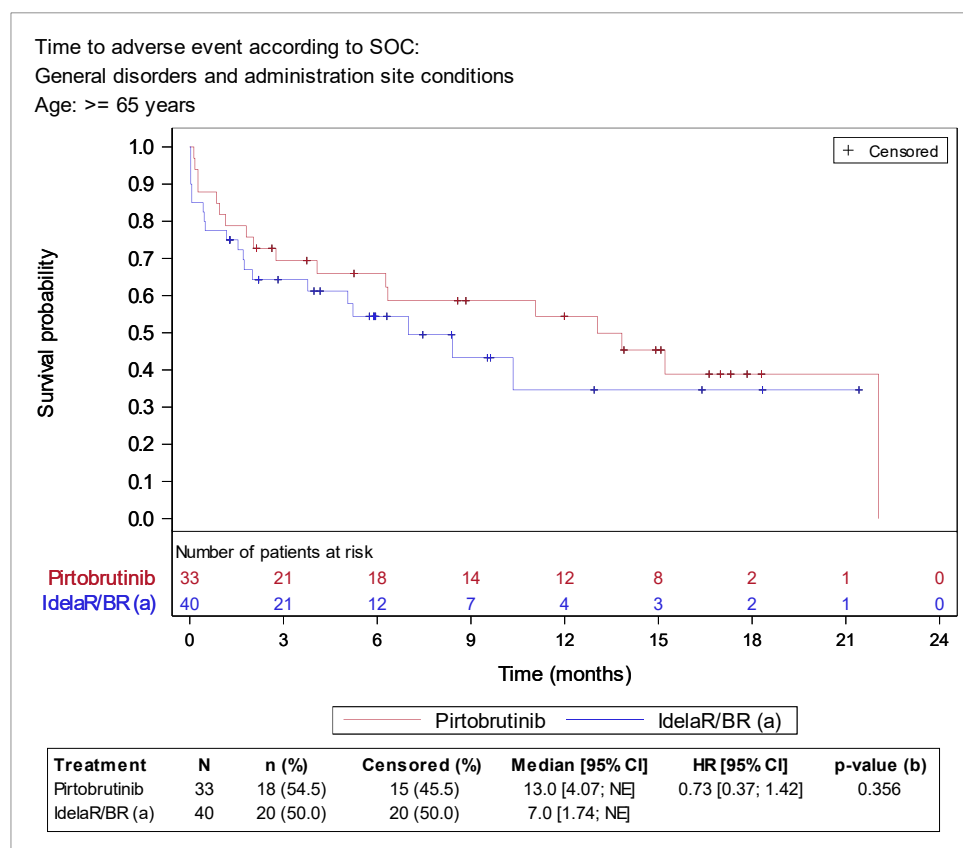
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa004_sub_agegr21_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 83.2: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions, subgroup analysis for Age: ≥ 65 years - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

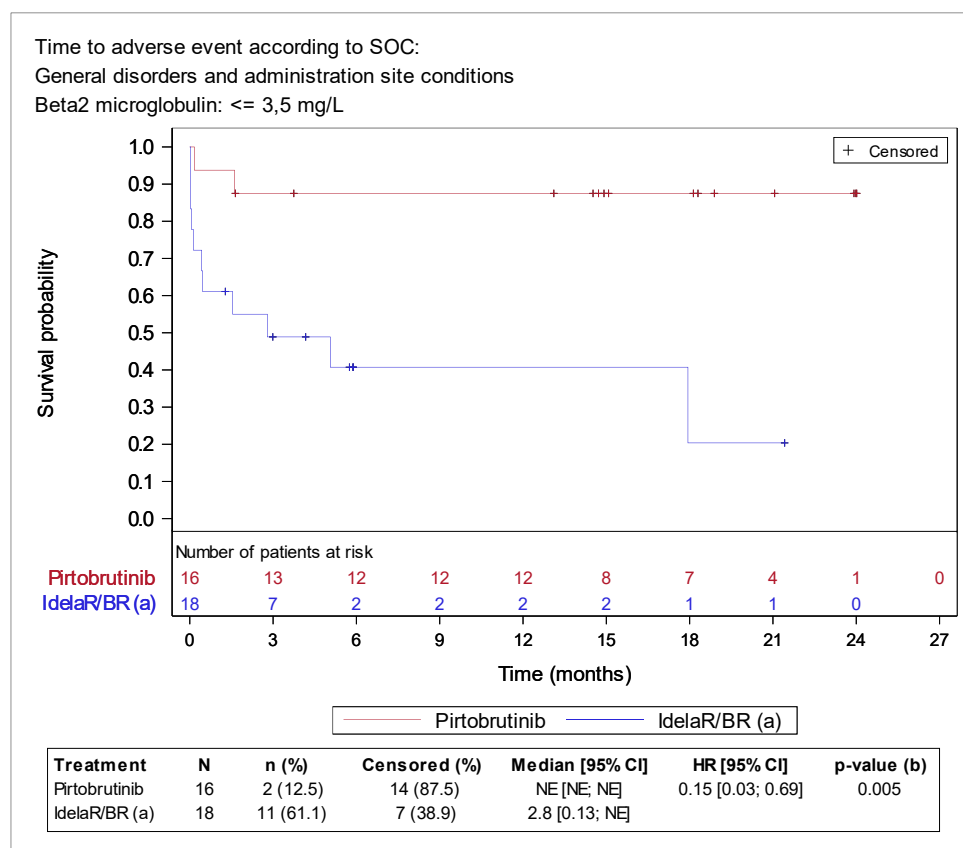
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa004_sub_agegr22_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 83.3: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions, subgroup analysis for Beta2 microglobulin: $\leq 3,5$ mg/L - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

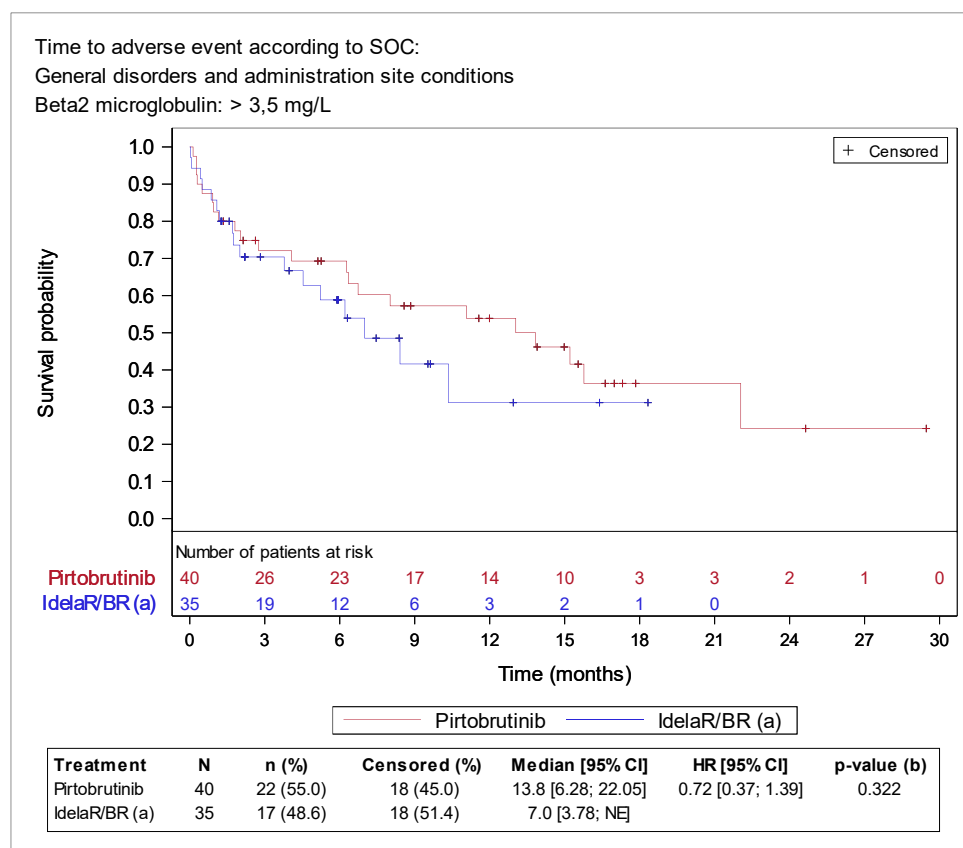
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa004_sub_b2micg1_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 83.4: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions, subgroup analysis for Beta2 microglobulin: > 3,5 mg/L - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa004_sub_b2micg2_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Table 84: Interacting Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Investigations - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,034)					
≤ 3,5 mg/L	4/16 (25,0)	NE [10,51; NE]	14/18 (77,8)	1,8 [0,92; 2,04]	0,14 [0,04; 0,51] <0,001
> 3,5 mg/L	17/40 (42,5)	22,1 [3,88; NE]	20/35 (57,1)	5,2 [1,48; NE]	0,54 [0,27; 1,08] 0,071
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

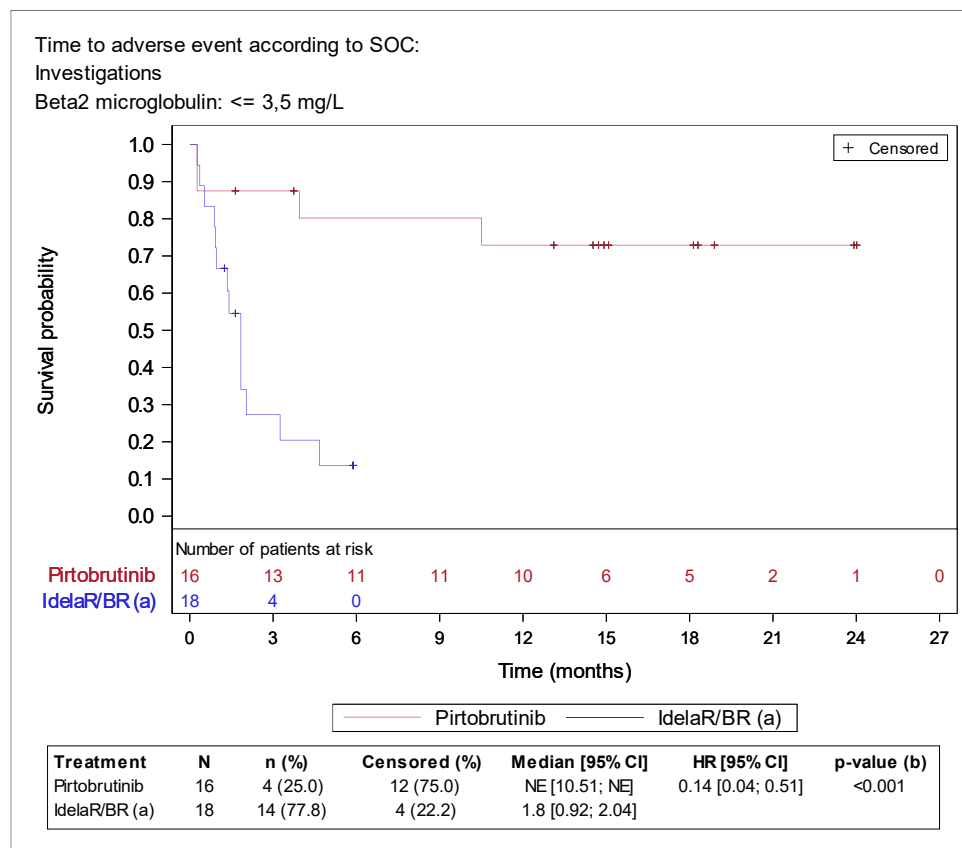
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespa007_sub_safa_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Figure 84.1: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Investigations, subgroup analysis for Beta2 microglobulin: $\leq 3,5$ mg/L - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

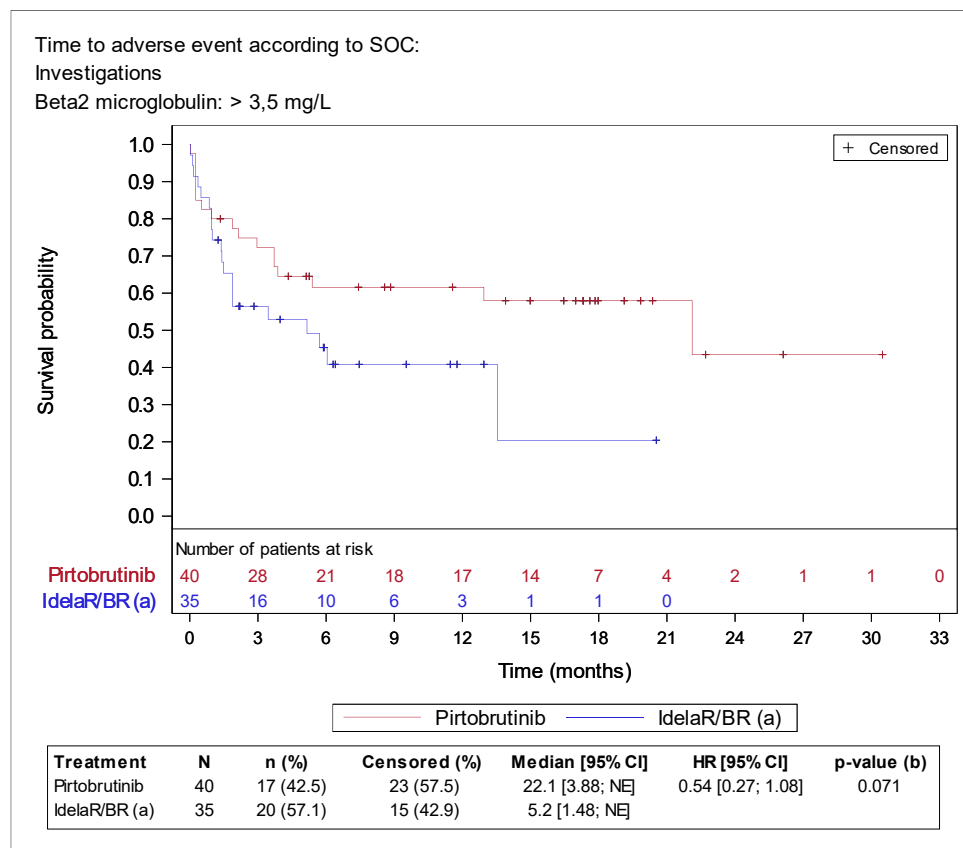
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa007_sub_b2micg1_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 84.2: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Investigations, subgroup analysis for Beta2 microglobulin: > 3,5 mg/L - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa007_sub_b2micg2_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Table 85: Interacting Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Infections and infestations - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,022)					
0	4/27 (14,8)	NE [NE; NE]	7/22 (31,8)	12,1 [8,05; NE]	0,15 [0,04; 0,57] 0,002
1	8/22 (36,4)	21,3 [8,31; NE]	5/28 (17,9)	20,5 [7,85; NE]	1,19 [0,37; 3,83] 0,773
2	2/9 (22,2)	NE [1,68; NE]	2/3 (66,7)	4,1 [2,00; NE]	0,22 [0,02; 2,90] 0,221
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

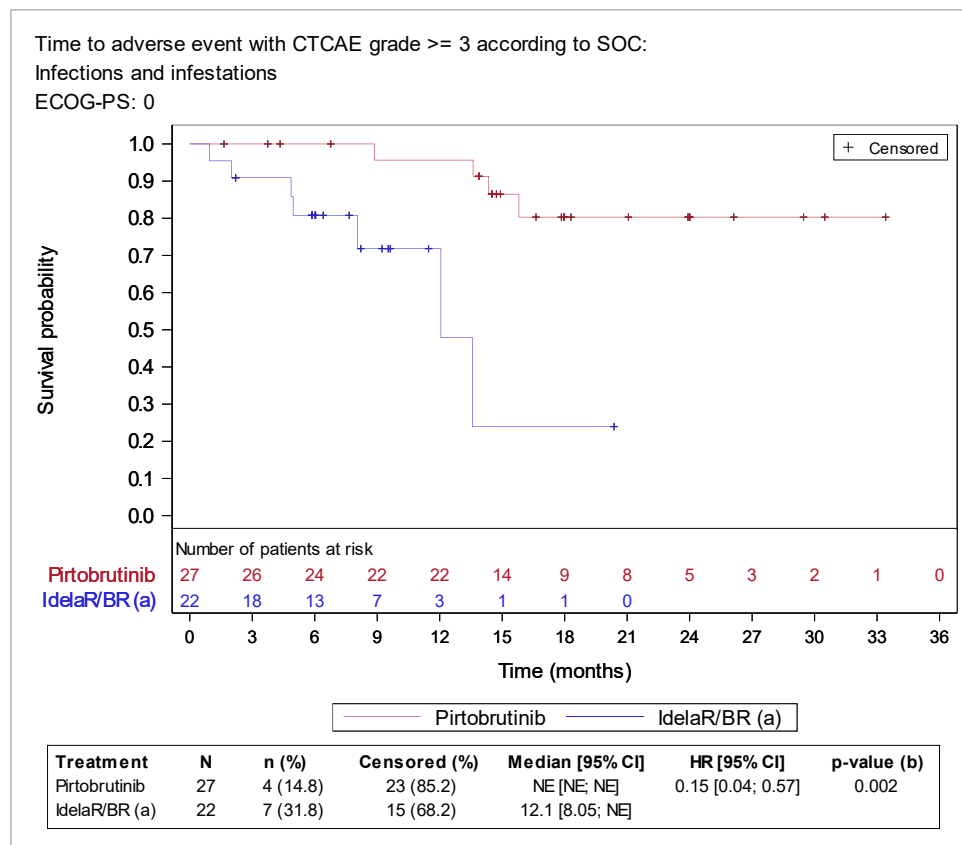
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_gr3spa005_sub_safa_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Figure 85.1: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Infections and infestations, subgroup analysis for ECOG-PS: 0 - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

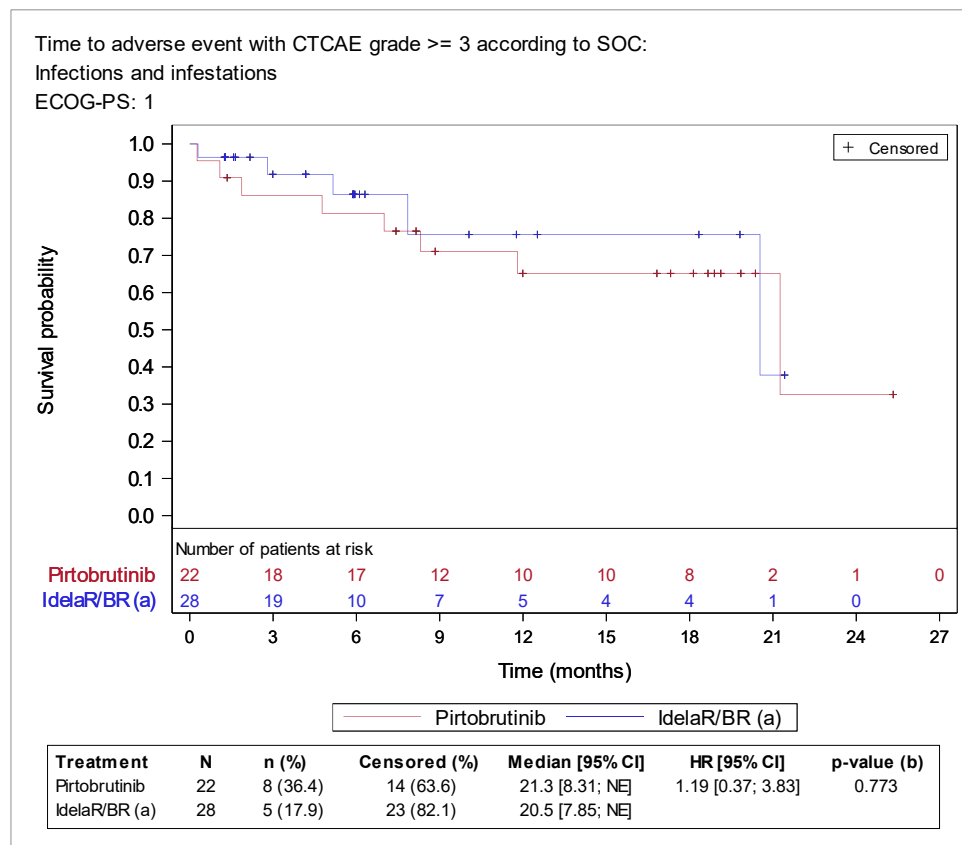
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa005_sub_ecogpa1_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 85.2: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Infections and infestations, subgroup analysis for ECOG-PS: 1 - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

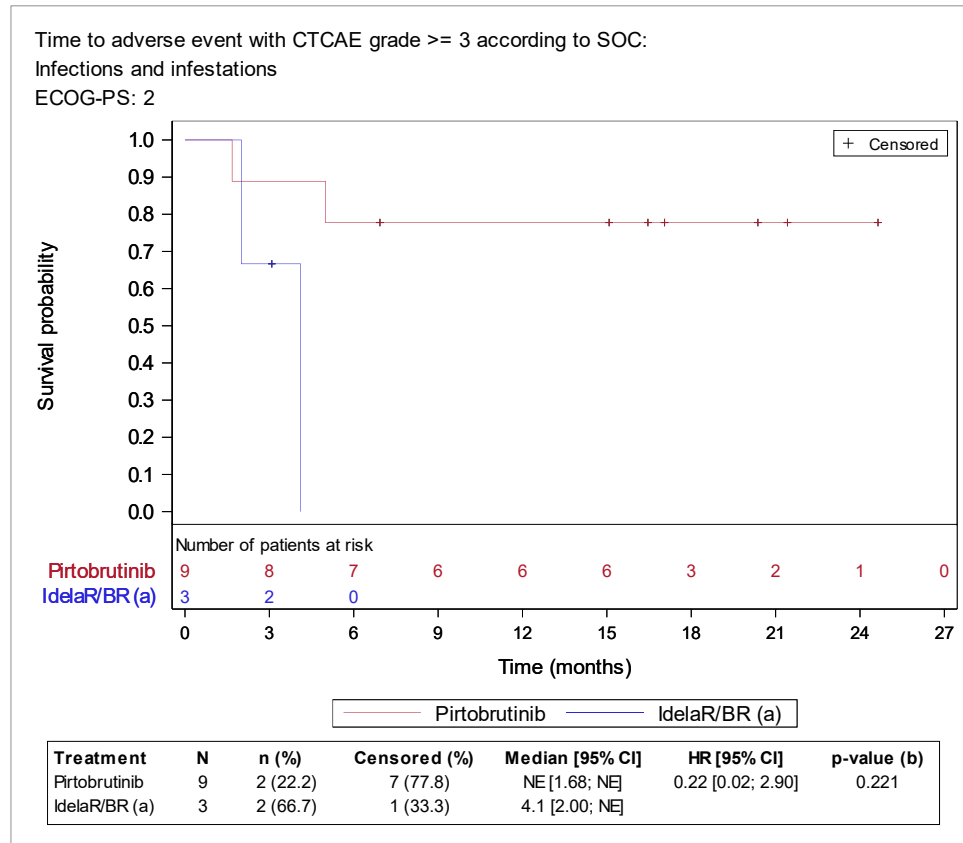
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa005_sub_ecogpa2_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Figure 85.3: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Infections and infestations, subgroup analysis for ECOG-PS: 2 - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_km_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa005_sub_ecogpa3_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

26FEB2025 / 12:05

Tabelle 86: Subgruppen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,629)					
< 65 Jahre	5/26 (19,2)	NE [29,67; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	1,44 [0,27; 7,62] 0,668
≥ 65 Jahre	7/33 (21,2)	NE [22,67; NE]	11/42 (26,2)	NE [28,88; NE]	0,70 [0,27; 1,83] 0,466
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,725)					
Männlich	10/41 (24,4)	29,7 [22,70; NE]	10/43 (23,3)	NE [NE; NE]	0,82 [0,34; 1,99] 0,657
Weiblich	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	3/14 (21,4)	28,9 [28,88; NE]	0,58 [0,09; 3,52] 0,547
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,355)					
Asien	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	4/12 (33,3)	NE [5,78; NE]	0,23 [0,03; 2,08] 0,154
Europa	10/36 (27,8)	29,7 [22,70; NE]	8/27 (29,6)	NE [28,88; NE]	0,90 [0,35; 2,28] 0,821
Nordamerika	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	1,41 [0,08; 23,57] 0,808
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
CLL	12/53 (22,6)	NE [29,54; NE]	10/50 (20,0)	NE [28,88; NE]	0,93 [0,40; 2,15] 0,857
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	3/7 (42,9)	NE [9,10; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,134
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,896)					
0-II	6/36 (16,7)	NE [29,54; NE]	7/33 (21,2)	NE [28,88; NE]	0,68 [0,23; 2,04] 0,488
III-IV	5/22 (22,7)	NE [22,67; NE]	6/23 (26,1)	NE [10,91; NE]	0,70 [0,21; 2,30] 0,550
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,406)					
0	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	0,38 [0,06; 2,39] 0,286

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
1	8/23 (34,8)	29,5 [22,67; NE]	9/29 (31,0)	NE [16,43; NE]	1,16 [0,44; 3,03] 0,761
2	2/9 (22,2)	NE [2,79; NE]	1/3 (33,3)	NE [2,92; NE]	0,41 [0,03; 6,62] 0,515
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,951)					
Ja	11/54 (20,4)	NE [29,54; NE]	11/51 (21,6)	NE [28,88; NE]	0,76 [0,33; 1,77] 0,529
Nein	1/5 (20,0)	NE [0,16; NE]	2/6 (33,3)	NE [5,78; NE]	0,54 [0,05; 5,95] 0,607
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,749)					
Krankheitsprogress	10/41 (24,4)	29,7 [29,54; NE]	9/36 (25,0)	28,9 [28,88; NE]	0,69 [0,27; 1,77] 0,439
Toxizität	2/12 (16,7)	22,7 [17,05; NE]	2/14 (14,3)	NE [10,91; NE]	1,52 [0,19; 11,98] 0,689
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/4 (50,0)	NE [5,78; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,932)					
< 5 cm	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	4/26 (15,4)	NE [NE; NE]	0,77 [0,20; 2,90] 0,699
≥ 5 cm	7/22 (31,8)	29,5 [22,67; NE]	9/26 (34,6)	NE [13,40; NE]	0,78 [0,29; 2,13] 0,634
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,157)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	5/20 (25,0)	NE [14,00; NE]	0,20 [0,02; 1,74] 0,106
> 3,5 mg/L	11/41 (26,8)	29,7 [22,70; NE]	8/37 (21,6)	NE [28,88; NE]	1,02 [0,41; 2,54] 0,974
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,584)					
Ja	5/19 (26,3)	NE [29,54; NE]	6/16 (37,5)	NE [3,91; NE]	0,55 [0,17; 1,79] 0,310
Nein	6/36 (16,7)	29,7 [22,70; NE]	7/37 (18,9)	NE [28,88; NE]	0,88 [0,28; 2,73] 0,821
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,902)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	2/9 (22,2)	NE [4,63; NE]	4/16 (25,0)	NE [11,76; NE]	0,62 [0,10; 3,69] 0,593
Nein	8/36 (22,2)	NE [22,70; NE]	6/27 (22,2)	NE [28,88; NE]	0,76 [0,26; 2,22] 0,620
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,972)					
Mutiert	1/5 (20,0)	NE [22,70; NE]	2/11 (18,2)	NE [8,74; NE]	1,42 [0,13; 16,04] 0,774
Unmutiert	9/39 (23,1)	29,7 [29,54; NE]	8/32 (25,0)	NE [28,88; NE]	0,89 [0,34; 2,32] 0,816
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
Ja	6/25 (24,0)	29,7 [29,54; NE]	4/16 (25,0)	NE [9,79; NE]	0,87 [0,24; 3,10] 0,827
Nein	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	3/17 (17,6)	NE [16,43; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,164
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,311)					
Ja	4/14 (28,6)	29,5 [17,05; NE]	6/15 (40,0)	NE [8,74; NE]	0,45 [0,11; 1,80] 0,245
Nein	5/30 (16,7)	NE [22,70; NE]	3/26 (11,5)	NE [NE; NE]	1,51 [0,36; 6,36] 0,573
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_os_sub_itta_a.rtf
 Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl
 /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adtte
 07DEC2024 / 05:25

Tabelle 87: Subgruppen für Zeit bis zur Folgebehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,514)					
< 65 Jahre	12/26 (46,2)	24,0 [15,61; NE]	8/15 (53,3)	15,5 [7,00; NE]	0,45 [0,17; 1,19] 0,100
≥ 65 Jahre	11/33 (33,3)	29,5 [18,83; NE]	28/42 (66,7)	11,8 [9,46; 16,43]	0,31 [0,15; 0,65] <0,001
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,364)					
Männlich	18/41 (43,9)	29,5 [15,67; NE]	29/43 (67,4)	11,1 [8,74; 13,57]	0,29 [0,15; 0,55] <0,001
Weiblich	5/18 (27,8)	NE [18,83; NE]	7/14 (50,0)	18,4 [7,75; NE]	0,55 [0,17; 1,76] 0,307
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,051)					
Asien	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	7/12 (58,3)	8,8 [1,45; NE]	0,10 [0,01; 0,84] 0,010
Europa	20/36 (55,6)	18,8 [14,95; 29,54]	18/27 (66,7)	13,6 [9,46; 19,88]	0,52 [0,27; 1,02] 0,055
Nordamerika	2/11 (18,2)	NE [15,61; NE]	11/18 (61,1)	13,2 [7,79; NE]	0,15 [0,03; 0,72] 0,008
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,985)					
CLL	23/53 (43,4)	24,0 [17,84; 29,67]	30/50 (60,0)	13,2 [10,61; 19,88]	0,42 [0,24; 0,74] 0,002
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	6/7 (85,7)	6,7 [1,61; 14,82]	0,00 [0,00; NE] 0,012
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,954)					
0-II	12/36 (33,3)	29,5 [18,20; NE]	21/33 (63,6)	13,6 [10,68; 19,88]	0,31 [0,15; 0,67] 0,002
III-IV	10/22 (45,5)	22,7 [14,95; NE]	14/23 (60,9)	10,6 [4,21; 14,82]	0,42 [0,18; 0,98] 0,039
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,272)					
0	9/27 (33,3)	NE [17,05; NE]	12/25 (48,0)	14,8 [9,46; NE]	0,37 [0,15; 0,94] 0,031

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
1	12/23 (52,2)	22,7 [13,01; NE]	22/29 (75,9)	11,8 [7,75; 18,37]	0,41 [0,19; 0,87] 0,016
2	2/9 (22,2)	NE [2,79; NE]	2/3 (66,7)	5,6 [2,92; NE]	0,16 [0,01; 1,80] 0,091
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,531)					
1	8/20 (40,0)	29,5 [14,78; NE]	12/26 (46,2)	21,2 [11,14; NE]	0,51 [0,20; 1,31] 0,156
2	7/20 (35,0)	24,0 [18,20; NE]	9/14 (64,3)	10,6 [7,75; NE]	0,16 [0,05; 0,56] 0,001
3	4/12 (33,3)	29,7 [8,61; NE]	9/11 (81,8)	11,8 [2,04; 18,37]	0,34 [0,08; 1,41] 0,125
≥ 4	4/7 (57,1)	15,7 [0,16; NE]	6/6 (100,0)	7,2 [5,78; NE]	0,42 [0,10; 1,76] 0,226
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,357)					
Ja	22/54 (40,7)	24,0 [18,20; NE]	31/51 (60,8)	13,2 [9,46; 19,88]	0,38 [0,21; 0,67] <0,001
Nein	1/5 (20,0)	NE [0,16; NE]	5/6 (83,3)	10,2 [4,21; NE]	0,21 [0,02; 1,90] 0,127
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,298)					
Krankheitsprogress	20/41 (48,8)	24,0 [15,61; 29,67]	23/36 (63,9)	13,6 [9,46; 19,88]	0,45 [0,24; 0,84] 0,010
Toxizität	2/12 (16,7)	22,7 [17,05; NE]	9/14 (64,3)	10,9 [7,00; NE]	0,15 [0,03; 0,70] 0,006
Andere	1/6 (16,7)	NE [7,49; NE]	2/4 (50,0)	NE [5,78; NE]	0,41 [0,03; 6,62] 0,515
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,780)					
< 5 cm	11/35 (31,4)	NE [22,70; NE]	15/26 (57,7)	13,6 [11,14; 24,18]	0,36 [0,16; 0,79] 0,008
≥ 5 cm	11/22 (50,0)	29,5 [15,61; NE]	20/26 (76,9)	8,8 [6,70; 11,76]	0,31 [0,14; 0,71] 0,003
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,589)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≤ 3,5 mg/L	6/16 (37,5)	24,0 [14,95; NE]	13/20 (65,0)	10,3 [4,30; NE]	0,36 [0,13; 0,95] 0,033
> 3,5 mg/L	17/41 (41,5)	29,5 [17,84; NE]	23/37 (62,2)	13,2 [10,61; 18,37]	0,40 [0,21; 0,77] 0,005
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,670)					
Ja	12/19 (63,2)	18,2 [14,95; 29,54]	13/16 (81,3)	7,8 [2,04; 13,17]	0,33 [0,14; 0,75] 0,006
Nein	9/36 (25,0)	29,7 [22,70; NE]	22/37 (59,5)	12,5 [10,68; 19,88]	0,26 [0,12; 0,60] <0,001
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,466)					
Ja	4/9 (44,4)	29,7 [4,63; NE]	13/16 (81,3)	11,1 [7,00; 12,45]	0,19 [0,04; 0,84] 0,015
Nein	16/36 (44,4)	22,7 [17,84; NE]	16/27 (59,3)	14,8 [8,34; NE]	0,44 [0,21; 0,90] 0,021
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,954)					
Mutiert	2/5 (40,0)	22,7 [14,78; NE]	5/11 (45,5)	NE [4,21; NE]	0,69 [0,13; 3,67] 0,660
Unmutiert	18/39 (46,2)	24,0 [17,05; NE]	24/32 (75,0)	11,8 [9,46; 16,43]	0,37 [0,19; 0,71] 0,002
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
Ja	13/25 (52,0)	18,8 [14,95; NE]	13/16 (81,3)	10,6 [4,30; 14,82]	0,30 [0,12; 0,71] 0,004
Nein	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	9/17 (52,9)	11,8 [10,68; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,009
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,366)					
Ja	9/14 (64,3)	17,8 [14,95; NE]	10/15 (66,7)	13,2 [2,92; NE]	0,41 [0,15; 1,09] 0,066
Nein	11/30 (36,7)	29,7 [18,20; NE]	19/26 (73,1)	12,1 [10,61; 21,22]	0,32 [0,15; 0,71] 0,003

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tnt_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl
/lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adtte
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 88: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,607)					
< 65 Jahre	5/25 (20,0)	22,1 [11,63; NE]	3/13 (23,1)	11,2 [2,76; NE]	0,28 [0,04; 1,75] 0,149
≥ 65 Jahre	10/32 (31,3)	16,8 [8,28; NE]	9/38 (23,7)	13,8 [2,86; NE]	0,63 [0,24; 1,67] 0,355
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,705)					
Männlich	8/40 (20,0)	24,6 [11,07; NE]	7/37 (18,9)	11,2 [5,55; NE]	0,53 [0,17; 1,66] 0,270
Weiblich	7/17 (41,2)	16,8 [8,28; NE]	5/14 (35,7)	13,8 [2,76; NE]	0,43 [0,12; 1,52] 0,186
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,307)					
Asien	6/12 (50,0)	8,5 [5,55; NE]	4/10 (40,0)	5,6 [2,76; NE]	0,46 [0,11; 1,84] 0,263
Europa	8/35 (22,9)	16,8 [11,63; NE]	4/25 (16,0)	NE [11,24; NE]	0,76 [0,19; 2,96] 0,687
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [11,07; NE]	4/16 (25,0)	13,8 [2,76; NE]	0,15 [0,01; 1,52] 0,080
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
CLL	13/51 (25,5)	22,1 [13,77; NE]	12/44 (27,3)	13,8 [4,70; NE]	0,45 [0,19; 1,07] 0,064
SLL	2/6 (33,3)	NE [5,55; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,421
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,140)					
0-II	7/35 (20,0)	22,1 [11,63; NE]	11/30 (36,7)	11,2 [2,83; NE]	0,34 [0,11; 0,99] 0,040
III-IV	8/21 (38,1)	16,8 [10,84; NE]	1/20 (5,0)	NE [2,79; NE]	1,72 [0,20; 15,05] 0,620
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,623)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
1	7/19 (36,8)	16,8 [8,15; NE]	7/22 (31,8)	13,8 [2,79; NE]	0,42 [0,12; 1,46] 0,167
2	5/20 (25,0)	22,1 [8,54; NE]	3/12 (25,0)	11,2 [2,79; NE]	0,51 [0,10; 2,60] 0,410
3	3/12 (25,0)	NE [8,28; NE]	1/11 (9,1)	NE [2,63; NE]	2,31 [0,22; 23,97] 0,473
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
Ja	15/53 (28,3)	22,1 [11,07; NE]	11/45 (24,4)	13,8 [4,70; NE]	0,61 [0,26; 1,42] 0,251
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,417)					
Krankheitsprogress	8/40 (20,0)	22,1 [13,77; NE]	7/32 (21,9)	13,8 [4,70; NE]	0,56 [0,18; 1,73] 0,304
Toxizität	6/12 (50,0)	16,8 [5,32; NE]	2/12 (16,7)	NE [2,63; NE]	0,91 [0,16; 5,29] 0,920
Andere	1/5 (20,0)	NE [8,28; NE]	3/4 (75,0)	4,2 [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,070
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,362)					
< 5 cm	9/34 (26,5)	22,1 [11,07; NE]	7/23 (30,4)	13,8 [2,83; NE]	0,39 [0,14; 1,12] 0,074
≥ 5 cm	6/21 (28,6)	16,8 [5,55; NE]	4/23 (17,4)	NE [4,70; NE]	0,94 [0,23; 3,77] 0,926
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,246)					
Ja	5/19 (26,3)	22,1 [11,63; NE]	2/15 (13,3)	13,8 [2,79; NE]	0,15 [0,02; 1,10] 0,034
Nein	10/35 (28,6)	NE [8,28; NE]	9/33 (27,3)	NE [4,70; NE]	0,69 [0,27; 1,75] 0,438
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,124)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	3/9 (33,3)	13,8 [2,56; NE]	2/15 (13,3)	NE [2,79; NE]	2,24 [0,36; 13,93] 0,375
Nein	8/35 (22,9)	22,1 [11,63; NE]	6/25 (24,0)	13,8 [2,86; NE]	0,34 [0,10; 1,15] 0,072
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,343)					
Mutiert	2/5 (40,0)	NE [5,32; NE]	4/11 (36,4)	2,9 [2,76; NE]	0,24 [0,03; 2,18] 0,169
Unmutiert	7/38 (18,4)	22,1 [16,82; NE]	5/30 (16,7)	NE [11,24; NE]	0,38 [0,10; 1,50] 0,154
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,577)					
Ja	4/14 (28,6)	22,1 [2,56; NE]	1/15 (6,7)	NE [2,79; NE]	1,00 [0,04; 24,55] 1,000
Nein	6/29 (20,7)	NE [11,07; NE]	8/25 (32,0)	11,2 [2,83; NE]	0,42 [0,14; 1,22] 0,103
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/ttte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/tfwap10p_sub_itta_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 89: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,172)					
< 65 Jahre	4/25 (16,0)	NE [16,76; NE]	4/13 (30,8)	11,2 [2,60; NE]	0,30 [0,05; 1,70] 0,152
≥ 65 Jahre	8/32 (25,0)	NE [8,12; NE]	6/38 (15,8)	13,8 [6,54; NE]	0,94 [0,32; 2,75] 0,909
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,845)					
Männlich	7/40 (17,5)	NE [16,76; NE]	7/37 (18,9)	11,2 [5,55; NE]	0,56 [0,17; 1,80] 0,317
Weiblich	5/17 (29,4)	NE [8,12; NE]	3/14 (21,4)	13,8 [5,03; NE]	0,77 [0,18; 3,29] 0,720
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
CLL	12/51 (23,5)	19,4 [11,04; NE]	9/44 (20,5)	13,6 [6,54; NE]	0,76 [0,31; 1,89] 0,555
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/7 (14,3)	NE [2,60; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,197
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,560)					
0-II	7/35 (20,0)	NE [8,12; NE]	7/30 (23,3)	13,6 [5,55; NE]	0,68 [0,23; 1,99] 0,471
III-IV	5/21 (23,8)	NE [19,35; NE]	3/20 (15,0)	NE [2,60; NE]	0,52 [0,11; 2,37] 0,387
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,958)					
0	4/26 (15,4)	NE [8,12; NE]	3/22 (13,6)	11,2 [5,03; NE]	0,76 [0,15; 3,82] 0,724
1	6/22 (27,3)	16,8 [11,04; NE]	7/28 (25,0)	13,8 [5,42; NE]	0,60 [0,19; 1,92] 0,386
2	2/9 (22,2)	NE [2,56; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,693)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Ja	10/53 (18,9)	NE [16,76; NE]	8/45 (17,8)	13,8 [11,24; NE]	0,63 [0,24; 1,67] 0,345
Nein	2/4 (50,0)	NE [2,56; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [5,36; NE]	0,43 [0,04; 4,84] 0,485
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,998)					
Krankheitsprogress	5/40 (12,5)	NE [19,35; NE]	6/32 (18,8)	13,8 [5,55; NE]	0,46 [0,13; 1,71] 0,239
Toxizität	6/12 (50,0)	16,8 [5,52; NE]	3/12 (25,0)	6,5 [2,83; NE]	0,40 [0,09; 1,91] 0,239
Andere	1/5 (20,0)	NE [2,76; NE]	1/4 (25,0)	NE [5,03; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,757)					
< 5 cm	9/34 (26,5)	19,4 [11,04; NE]	6/23 (26,1)	13,6 [5,36; NE]	0,59 [0,19; 1,81] 0,340
≥ 5 cm	2/21 (9,5)	NE [8,08; NE]	3/23 (13,0)	NE [6,54; NE]	0,46 [0,08; 2,80] 0,389
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,363)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [16,76; NE]	4/18 (22,2)	13,8 [5,03; NE]	0,40 [0,07; 2,28] 0,288
> 3,5 mg/L	9/39 (23,1)	19,4 [8,35; NE]	6/33 (18,2)	13,6 [6,54; NE]	0,80 [0,28; 2,35] 0,690
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,644)					
Ja	3/19 (15,8)	NE [16,76; NE]	1/15 (6,7)	13,8 [NE; NE]	0,23 [0,01; 3,88] 0,267
Nein	9/35 (25,7)	NE [8,12; NE]	8/33 (24,2)	13,6 [5,55; NE]	0,66 [0,25; 1,76] 0,403
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,295)					
Ja	3/9 (33,3)	11,0 [2,76; NE]	3/15 (20,0)	NE [5,36; NE]	1,28 [0,26; 6,36] 0,763
Nein	7/35 (20,0)	19,4 [16,76; NE]	5/25 (20,0)	13,6 [5,42; NE]	0,50 [0,15; 1,69] 0,257
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,108)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Mutiert	2/5 (40,0)	NE [2,79; NE]	4/11 (36,4)	5,4 [2,83; NE]	0,21 [0,02; 1,98] 0,138
Unmutiert	6/38 (15,8)	NE [16,76; NE]	5/30 (16,7)	13,8 [6,54; NE]	0,56 [0,16; 2,02] 0,370
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,306)					
Ja	3/14 (21,4)	NE [2,79; NE]	1/15 (6,7)	13,6 [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,257
Nein	6/29 (20,7)	19,4 [8,35; NE]	8/25 (32,0)	11,2 [5,36; NE]	0,41 [0,13; 1,27] 0,111
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwdi10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 90: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,202)					
< 65 Jahre	4/25 (16,0)	NE [11,63; NE]	3/13 (23,1)	NE [1,64; NE]	0,19 [0,02; 1,92] 0,120
≥ 65 Jahre	10/32 (31,3)	NE [5,55; NE]	11/38 (28,9)	8,3 [4,63; NE]	0,72 [0,30; 1,76] 0,458
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,785)					
Männlich	8/40 (20,0)	NE [8,28; NE]	9/37 (24,3)	19,2 [4,63; NE]	0,45 [0,16; 1,23] 0,114
Weiblich	6/17 (35,3)	NE [8,28; NE]	5/14 (35,7)	8,3 [2,79; NE]	0,50 [0,15; 1,71] 0,270
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,337)					
Asien	3/12 (25,0)	NE [5,62; NE]	4/10 (40,0)	5,6 [1,64; NE]	0,36 [0,08; 1,70] 0,181
Europa	9/35 (25,7)	11,6 [5,55; NE]	7/25 (28,0)	NE [2,86; NE]	0,78 [0,28; 2,15] 0,635
Nordamerika	2/10 (20,0)	NE [2,79; NE]	3/16 (18,8)	19,2 [2,79; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,068
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,764)					
CLL	12/51 (23,5)	NE [8,31; NE]	13/44 (29,5)	8,3 [4,70; NE]	0,45 [0,20; 1,01] 0,047
SLL	2/6 (33,3)	NE [2,89; NE]	1/7 (14,3)	NE [1,64; NE]	1,03 [0,09; 12,04] 0,981
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,401)					
0-II	7/35 (20,0)	NE [8,28; NE]	10/30 (33,3)	8,3 [2,86; NE]	0,38 [0,14; 1,05] 0,058
III-IV	7/21 (33,3)	NE [5,62; NE]	3/20 (15,0)	NE [2,79; NE]	0,77 [0,19; 3,16] 0,709
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,487)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	5/26 (19,2)	NE [8,28; NE]	6/22 (27,3)	NE [4,63; NE]	0,36 [0,10; 1,31] 0,108
1	8/22 (36,4)	11,6 [5,55; NE]	8/28 (28,6)	8,3 [2,83; NE]	0,68 [0,24; 1,95] 0,480
2	1/9 (11,1)	NE [2,89; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,497)					
1	6/19 (31,6)	NE [2,79; NE]	7/22 (31,8)	19,2 [2,86; NE]	0,56 [0,17; 1,89] 0,334
2	7/20 (35,0)	NE [5,55; NE]	2/12 (16,7)	NE [2,79; NE]	0,76 [0,13; 4,27] 0,774
3	1/12 (8,3)	NE [8,28; NE]	4/11 (36,4)	8,3 [2,63; NE]	0,14 [0,01; 1,32] 0,051
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,776)					
Ja	13/53 (24,5)	NE [8,31; NE]	13/45 (28,9)	19,2 [4,63; NE]	0,49 [0,22; 1,08] 0,073
Nein	1/4 (25,0)	NE [8,28; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,684)					
Krankheitsprogress	7/40 (17,5)	NE [8,31; NE]	9/32 (28,1)	19,2 [4,63; NE]	0,36 [0,13; 1,02] 0,048
Toxizität	6/12 (50,0)	NE [2,79; NE]	3/12 (25,0)	5,6 [2,63; NE]	0,81 [0,19; 3,48] 0,778
Andere	1/5 (20,0)	NE [8,28; NE]	2/4 (50,0)	NE [2,79; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,248
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,406)					
< 5 cm	10/34 (29,4)	NE [5,62; NE]	9/23 (39,1)	5,6 [2,86; NE]	0,32 [0,12; 0,88] 0,023

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≥ 5 cm	4/21 (19,0)	NE [8,28; NE]	4/23 (17,4)	NE [2,79; NE]	0,69 [0,16; 2,91] 0,571
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,182)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [5,55; NE]	6/18 (33,3)	5,6 [2,79; NE]	0,37 [0,09; 1,52] 0,152
> 3,5 mg/L	11/39 (28,2)	NE [8,28; NE]	8/33 (24,2)	19,2 [2,86; NE]	0,67 [0,26; 1,74] 0,411
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,596)					
Ja	7/19 (36,8)	11,6 [2,79; NE]	3/15 (20,0)	5,6 [2,79; NE]	0,55 [0,13; 2,23] 0,410
Nein	7/35 (20,0)	NE [11,17; NE]	10/33 (30,3)	19,2 [5,55; NE]	0,39 [0,14; 1,06] 0,058
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,324)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [8,28; NE]	4/15 (26,7)	19,2 [2,76; NE]	0,26 [0,03; 2,49] 0,215
Nein	11/35 (31,4)	11,6 [5,55; NE]	6/25 (24,0)	8,3 [2,86; NE]	0,68 [0,24; 1,92] 0,496
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,998)					
Mutiert	3/5 (60,0)	5,6 [2,79; NE]	4/11 (36,4)	2,9 [2,79; NE]	0,77 [0,12; 5,07] 0,820
Unmutiert	8/38 (21,1)	NE [8,31; NE]	7/30 (23,3)	19,2 [5,59; NE]	0,50 [0,17; 1,42] 0,184
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,802)					
Ja	4/14 (28,6)	NE [2,79; NE]	4/15 (26,7)	5,6 [2,79; NE]	0,51 [0,12; 2,21] 0,358
Nein	7/29 (24,1)	NE [8,31; NE]	7/25 (28,0)	19,2 [2,86; NE]	0,42 [0,13; 1,36] 0,141

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwdy10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 91: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,345)					
< 65 Jahre	8/25 (32,0)	16,6 [2,89; NE]	7/13 (53,8)	5,1 [1,64; NE]	0,26 [0,07; 0,92] 0,026
≥ 65 Jahre	12/32 (37,5)	16,4 [5,55; NE]	12/38 (31,6)	10,9 [2,83; NE]	0,60 [0,25; 1,44] 0,245
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,250)					
Männlich	11/40 (27,5)	24,6 [8,31; NE]	14/37 (37,8)	5,6 [2,79; NE]	0,43 [0,18; 1,01] 0,047
Weiblich	9/17 (52,9)	13,9 [5,55; NE]	5/14 (35,7)	10,9 [2,76; NE]	0,78 [0,24; 2,58] 0,680
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,116)					
Asien	5/12 (41,7)	16,6 [2,89; NE]	7/10 (70,0)	3,7 [1,64; 5,59]	0,21 [0,05; 0,82] 0,013
Europa	11/35 (31,4)	13,9 [5,55; NE]	7/25 (28,0)	11,2 [2,83; NE]	0,95 [0,36; 2,52] 0,915
Nordamerika	4/10 (40,0)	NE [2,79; NE]	5/16 (31,3)	5,4 [2,69; NE]	0,42 [0,09; 2,02] 0,270
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,243)					
CLL	19/51 (37,3)	13,9 [8,28; NE]	17/44 (38,6)	5,6 [2,83; NE]	0,60 [0,31; 1,19] 0,137
SLL	1/6 (16,7)	NE [16,62; NE]	2/7 (28,6)	5,6 [1,64; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,059
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,070)					
0-II	8/35 (22,9)	24,6 [10,91; NE]	14/30 (46,7)	5,6 [2,79; NE]	0,31 [0,12; 0,78] 0,009
III-IV	12/21 (57,1)	11,0 [2,79; NE]	4/20 (20,0)	NE [2,79; NE]	1,14 [0,35; 3,69] 0,820
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,813)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
0	11/26 (42,3)	8,3 [2,83; NE]	10/22 (45,5)	5,6 [2,79; NE]	0,59 [0,23; 1,52] 0,266
1	8/22 (36,4)	16,4 [11,04; NE]	9/28 (32,1)	10,9 [2,79; NE]	0,57 [0,21; 1,56] 0,265
2	1/9 (11,1)	NE [2,79; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,513)					
1	8/19 (42,1)	11,6 [2,83; NE]	11/22 (50,0)	3,7 [2,76; NE]	0,34 [0,10; 1,10] 0,052
2	9/20 (45,0)	13,9 [2,89; NE]	4/12 (33,3)	11,2 [2,79; NE]	0,61 [0,17; 2,28] 0,433
3	3/12 (25,0)	16,4 [8,28; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,63; NE]	1,22 [0,19; 7,67] 0,835
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,090
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,988)					
Ja	20/53 (37,7)	13,9 [8,28; NE]	16/45 (35,6)	10,9 [2,86; NE]	0,67 [0,34; 1,32] 0,237
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	3/6 (50,0)	4,2 [2,69; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,021
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,204)					
Krankheitsprogress	13/40 (32,5)	16,4 [8,31; NE]	11/32 (34,4)	10,9 [4,63; NE]	0,71 [0,30; 1,68] 0,421
Toxizität	6/12 (50,0)	13,9 [2,89; NE]	3/12 (25,0)	NE [2,63; NE]	0,76 [0,17; 3,47] 0,726
Andere	1/5 (20,0)	NE [5,52; NE]	4/4 (100,0)	2,8 [2,76; NE]	0,13 [0,01; 1,34] 0,048
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,685)					
< 5 cm	13/34 (38,2)	11,6 [5,52; NE]	11/23 (47,8)	5,4 [2,76; 10,94]	0,42 [0,18; 1,00] 0,039

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≥ 5 cm	6/21 (28,6)	16,6 [10,91; NE]	6/23 (26,1)	11,2 [2,79; NE]	0,56 [0,17; 1,86] 0,335
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,838)					
≤ 3,5 mg/L	7/16 (43,8)	16,6 [2,79; NE]	8/18 (44,4)	5,6 [2,76; NE]	0,59 [0,21; 1,69] 0,309
> 3,5 mg/L	13/39 (33,3)	13,9 [8,31; NE]	11/33 (33,3)	5,6 [2,79; NE]	0,44 [0,18; 1,08] 0,064
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,373)					
Ja	8/19 (42,1)	11,6 [2,79; NE]	3/15 (20,0)	10,9 [2,76; NE]	0,77 [0,19; 3,12] 0,702
Nein	11/35 (31,4)	16,6 [10,91; NE]	15/33 (45,5)	5,6 [2,79; NE]	0,40 [0,17; 0,90] 0,023
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,875)					
Ja	4/9 (44,4)	10,9 [2,76; NE]	6/15 (40,0)	5,4 [2,69; NE]	0,83 [0,22; 3,14] 0,733
Nein	12/35 (34,3)	13,9 [8,28; NE]	6/25 (24,0)	11,2 [2,86; NE]	0,78 [0,27; 2,26] 0,636
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,583)					
Mutiert	4/5 (80,0)	2,8 [2,79; NE]	4/11 (36,4)	2,9 [2,76; NE]	1,08 [0,18; 6,55] 0,945
Unmutiert	12/38 (31,6)	13,9 [8,31; NE]	9/30 (30,0)	11,2 [2,79; NE]	0,70 [0,28; 1,72] 0,435
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,325)					
Ja	9/24 (37,5)	16,4 [5,55; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,76; NE]	0,64 [0,19; 2,19] 0,493
Nein	4/8 (50,0)	2,9 [2,79; NE]	5/16 (31,3)	NE [2,69; NE]	1,57 [0,41; 5,93] 0,508
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,749)					
Ja	4/14 (28,6)	24,6 [2,76; NE]	2/15 (13,3)	NE [2,79; NE]	0,82 [0,12; 5,80] 0,861
Nein	12/29 (41,4)	11,0 [5,52; 16,36]	11/25 (44,0)	10,9 [2,79; NE]	0,64 [0,27; 1,50] 0,293

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwfa10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 92: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,228)					
< 65 Jahre	7/25 (28,0)	NE [5,55; NE]	1/13 (7,7)	NE [2,79; NE]	1,94 [0,20; 19,29] 0,564
≥ 65 Jahre	8/32 (25,0)	24,6 [8,28; NE]	9/38 (23,7)	NE [2,86; NE]	0,70 [0,26; 1,90] 0,492
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,230)					
Männlich	11/40 (27,5)	24,6 [8,28; NE]	6/37 (16,2)	NE [5,55; NE]	1,27 [0,44; 3,65] 0,652
Weiblich	4/17 (23,5)	NE [11,63; NE]	4/14 (28,6)	NE [2,79; NE]	0,46 [0,11; 1,90] 0,282
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,309)					
Asien	3/12 (25,0)	NE [2,76; NE]	1/10 (10,0)	NE [5,55; NE]	2,04 [0,21; 19,69] 0,536
Europa	11/35 (31,4)	11,6 [5,32; NE]	6/25 (24,0)	NE [2,79; NE]	1,13 [0,40; 3,17] 0,811
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [16,56; NE]	3/16 (18,8)	NE [2,69; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,047
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
CLL	15/51 (29,4)	24,6 [11,07; NE]	9/44 (20,5)	NE [5,55; NE]	1,08 [0,45; 2,58] 0,846
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/7 (14,3)	NE [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,576)					
0-II	9/35 (25,7)	24,6 [4,63; NE]	7/30 (23,3)	NE [2,86; NE]	1,10 [0,38; 3,17] 0,855
III-IV	6/21 (28,6)	NE [11,07; NE]	3/20 (15,0)	NE [2,79; NE]	0,63 [0,15; 2,71] 0,531
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,272)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	4/26 (15,4)	NE [11,07; NE]	5/22 (22,7)	NE [5,55; NE]	0,67 [0,16; 2,73] 0,576
1	10/22 (45,5)	16,6 [4,63; NE]	5/28 (17,9)	NE [2,79; NE]	1,33 [0,43; 4,07] 0,566
2	1/9 (11,1)	NE [2,56; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,977)					
1	6/19 (31,6)	24,6 [5,32; NE]	5/22 (22,7)	NE [2,79; NE]	0,78 [0,20; 3,12] 0,717
2	7/20 (35,0)	NE [4,63; NE]	3/12 (25,0)	NE [0,95; NE]	0,88 [0,21; 3,72] 0,861
3	2/12 (16,7)	NE [2,79; NE]	1/11 (9,1)	NE [2,79; NE]	1,33 [0,12; 15,19] 0,809
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
Ja	15/53 (28,3)	24,6 [11,07; NE]	7/45 (15,6)	NE [NE; NE]	1,31 [0,51; 3,35] 0,560
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	3/6 (50,0)	4,2 [2,69; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,021
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,806)					
Krankheitsprogress	10/40 (25,0)	24,6 [11,07; NE]	7/32 (21,9)	NE [2,79; NE]	0,75 [0,26; 2,16] 0,599
Toxizität	4/12 (33,3)	NE [2,79; NE]	1/12 (8,3)	NE [5,55; NE]	2,11 [0,24; 18,97] 0,494
Andere	1/5 (20,0)	NE [2,76; NE]	1/4 (25,0)	NE [5,55; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,808)					
< 5 cm	11/34 (32,4)	16,6 [5,55; NE]	5/23 (21,7)	NE [2,79; NE]	0,95 [0,31; 2,96] 0,939

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≥ 5 cm	3/21 (14,3)	24,6 [NE; NE]	3/23 (13,0)	NE [5,55; NE]	0,64 [0,11; 3,83] 0,621
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,545)					
≤ 3,5 mg/L	4/16 (25,0)	NE [5,55; NE]	4/18 (22,2)	NE [2,79; NE]	0,58 [0,13; 2,50] 0,468
> 3,5 mg/L	11/39 (28,2)	24,6 [8,28; NE]	6/33 (18,2)	NE [5,55; NE]	1,11 [0,39; 3,14] 0,846
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,567)					
Ja	6/19 (31,6)	24,6 [5,55; NE]	2/15 (13,3)	NE [2,79; NE]	0,48 [0,08; 2,89] 0,436
Nein	9/35 (25,7)	NE [8,28; NE]	8/33 (24,2)	NE [5,55; NE]	0,87 [0,33; 2,29] 0,783
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,375)					
Ja	3/9 (33,3)	8,3 [2,56; NE]	3/15 (20,0)	NE [2,79; NE]	1,55 [0,31; 7,74] 0,590
Nein	10/35 (28,6)	24,6 [11,07; NE]	6/25 (24,0)	NE [2,79; NE]	0,66 [0,22; 1,98] 0,464
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,585)					
Mutiert	3/5 (60,0)	11,1 [5,32; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,79; NE]	0,44 [0,04; 5,13] 0,502
Unmutiert	8/38 (21,1)	24,6 [16,56; NE]	6/30 (20,0)	NE [2,79; NE]	0,62 [0,20; 1,99] 0,422
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,271)					
Ja	5/14 (35,7)	24,6 [2,56; NE]	1/15 (6,7)	NE [2,79; NE]	>100 [0,00; NE] 0,076
Nein	8/29 (27,6)	16,6 [8,28; NE]	8/25 (32,0)	NE [2,79; NE]	0,55 [0,19; 1,60] 0,273

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwco10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 93: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,221)					
< 65 Jahre	5/25 (20,0)	NE [11,63; NE]	5/13 (38,5)	11,2 [2,63; NE]	0,19 [0,03; 1,01] 0,031
≥ 65 Jahre	10/32 (31,3)	19,3 [5,49; NE]	9/38 (23,7)	NE [5,55; NE]	0,72 [0,27; 1,88] 0,550
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,769)					
Männlich	8/40 (20,0)	19,3 [14,69; NE]	8/37 (21,6)	11,2 [5,55; NE]	0,38 [0,13; 1,17] 0,089
Weiblich	7/17 (41,2)	NE [2,79; NE]	6/14 (42,9)	6,2 [2,79; NE]	0,69 [0,23; 2,10] 0,525
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,703)					
Asien	3/12 (25,0)	NE [2,83; NE]	4/10 (40,0)	5,6 [2,79; NE]	0,60 [0,12; 3,04] 0,537
Europa	9/35 (25,7)	24,6 [5,49; NE]	7/25 (28,0)	11,2 [2,86; NE]	0,77 [0,26; 2,28] 0,634
Nordamerika	3/10 (30,0)	19,3 [2,60; NE]	3/16 (18,8)	6,2 [2,63; NE]	0,32 [0,03; 3,19] 0,353
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
CLL	14/51 (27,5)	19,3 [14,69; NE]	14/44 (31,8)	11,2 [4,93; NE]	0,49 [0,22; 1,10] 0,087
SLL	1/6 (16,7)	NE [2,83; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,439
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,398)					
0-II	8/35 (22,9)	24,6 [5,52; NE]	11/30 (36,7)	6,2 [4,93; NE]	0,42 [0,16; 1,12] 0,078
III-IV	7/21 (33,3)	19,3 [2,79; NE]	3/20 (15,0)	NE [2,63; NE]	0,68 [0,15; 2,98] 0,654
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,719)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
0	9/26 (34,6)	14,7 [2,79; NE]	7/22 (31,8)	6,2 [4,70; NE]	0,59 [0,19; 1,83] 0,359
1	6/22 (27,3)	24,6 [11,63; NE]	7/28 (25,0)	19,8 [2,79; NE]	0,50 [0,14; 1,71] 0,278
2	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,692)					
1	6/19 (31,6)	24,6 [5,52; NE]	4/22 (18,2)	NE [4,93; NE]	0,59 [0,14; 2,45] 0,470
2	5/20 (25,0)	NE [19,32; NE]	4/12 (33,3)	11,2 [2,79; NE]	0,15 [0,02; 1,08] 0,046
3	4/12 (33,3)	NE [2,60; NE]	5/11 (45,5)	2,9 [2,63; NE]	0,98 [0,24; 4,02] 0,981
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,780)					
Ja	13/53 (24,5)	24,6 [14,69; NE]	11/45 (24,4)	19,8 [4,93; NE]	0,48 [0,20; 1,14] 0,098
Nein	2/4 (50,0)	NE [2,60; NE]	3/6 (50,0)	5,6 [2,63; NE]	0,56 [0,09; 3,44] 0,609
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,662)					
Krankheitsprogress	9/40 (22,5)	24,6 [14,69; NE]	8/32 (25,0)	19,8 [4,93; NE]	0,40 [0,14; 1,18] 0,090
Toxizität	4/12 (33,3)	NE [2,76; NE]	2/12 (16,7)	NE [2,63; NE]	1,25 [0,23; 6,93] 0,794
Andere	2/5 (40,0)	NE [2,83; NE]	3/4 (75,0)	5,9 [2,79; NE]	1,03 [0,14; 7,42] 0,977
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,544)					
< 5 cm	11/34 (32,4)	19,3 [5,49; NE]	8/23 (34,8)	5,6 [2,79; NE]	0,48 [0,18; 1,29] 0,147
≥ 5 cm	3/21 (14,3)	24,6 [NE; NE]	6/23 (26,1)	11,2 [4,70; NE]	0,26 [0,05; 1,31] 0,079

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,129)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [14,69; NE]	7/18 (38,9)	5,6 [4,70; NE]	0,16 [0,03; 0,80] 0,014
> 3,5 mg/L	12/39 (30,8)	24,6 [5,49; NE]	7/33 (21,2)	NE [2,86; NE]	0,74 [0,27; 1,99] 0,593
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,895)					
Ja	7/19 (36,8)	19,3 [2,79; NE]	3/15 (20,0)	2,8 [2,79; NE]	0,36 [0,08; 1,66] 0,213
Nein	7/35 (20,0)	NE [14,69; NE]	11/33 (33,3)	11,2 [5,55; NE]	0,44 [0,17; 1,18] 0,096
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,647)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [5,52; NE]	4/15 (26,7)	19,8 [2,63; NE]	0,48 [0,05; 4,72] 0,518
Nein	12/35 (34,3)	19,3 [5,49; NE]	7/25 (28,0)	11,2 [2,79; NE]	0,59 [0,21; 1,69] 0,376
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,485)					
Mutiert	3/5 (60,0)	14,7 [2,79; NE]	4/11 (36,4)	6,2 [2,63; NE]	0,22 [0,02; 2,13] 0,159
Unmutiert	9/38 (23,7)	24,6 [5,49; NE]	7/30 (23,3)	19,8 [5,55; NE]	0,69 [0,23; 2,07] 0,519
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,937)					
Ja	8/24 (33,3)	24,6 [2,79; NE]	4/15 (26,7)	19,8 [2,63; NE]	1,00 [0,24; 4,12] 0,967
Nein	3/8 (37,5)	19,3 [2,79; NE]	4/16 (25,0)	NE [2,79; NE]	0,97 [0,18; 5,40] 0,965
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,148)					
Ja	3/14 (21,4)	24,6 [2,79; NE]	3/15 (20,0)	NE [2,79; NE]	0,40 [0,05; 2,94] 0,370
Nein	10/29 (34,5)	14,7 [2,79; NE]	8/25 (32,0)	11,2 [5,55; NE]	0,66 [0,22; 1,95] 0,541

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwin10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 94: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,347)					
< 65 Jahre	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	5/13 (38,5)	11,2 [1,64; NE]	0,30 [0,07; 1,31] 0,093
≥ 65 Jahre	6/32 (18,8)	24,6 [NE; NE]	8/38 (21,1)	NE [5,39; NE]	0,41 [0,13; 1,28] 0,113
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,287)					
Männlich	6/40 (15,0)	24,6 [11,04; NE]	7/37 (18,9)	11,2 [5,55; NE]	0,41 [0,12; 1,35] 0,128
Weiblich	3/17 (17,6)	NE [NE; NE]	6/14 (42,9)	5,6 [2,76; NE]	0,24 [0,06; 0,99] 0,032
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,434)					
CLL	7/51 (13,7)	24,6 [24,64; NE]	12/44 (27,3)	11,2 [5,39; NE]	0,29 [0,10; 0,79] 0,010
SLL	2/6 (33,3)	NE [8,15; NE]	1/7 (14,3)	NE [1,64; NE]	0,72 [0,06; 8,87] 0,798
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,800)					
0-II	6/35 (17,1)	24,6 [11,04; NE]	9/30 (30,0)	11,2 [5,03; NE]	0,34 [0,11; 1,06] 0,049
III-IV	3/21 (14,3)	NE [NE; NE]	3/20 (15,0)	NE [2,79; NE]	0,42 [0,08; 2,18] 0,286
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,919)					
0	4/26 (15,4)	NE [11,04; NE]	5/22 (22,7)	11,2 [5,03; NE]	0,42 [0,10; 1,77] 0,213
1	4/22 (18,2)	24,6 [NE; NE]	8/28 (28,6)	8,3 [2,79; NE]	0,29 [0,08; 1,14] 0,059
2	1/9 (11,1)	NE [8,15; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,498)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
1	5/19 (26,3)	24,6 [8,15; NE]	9/22 (40,9)	5,4 [2,79; NE]	0,19 [0,04; 0,91] 0,020
2	2/20 (10,0)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3)	NE [11,24; NE]	0,73 [0,07; 8,19] 0,799
3	2/12 (16,7)	NE [2,76; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,63; NE]	0,96 [0,13; 6,96] 0,969
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,471)					
Ja	7/53 (13,2)	24,6 [24,64; NE]	12/45 (26,7)	11,2 [5,39; NE]	0,29 [0,11; 0,80] 0,011
Nein	2/4 (50,0)	NE [5,32; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,71 [0,04; 11,32] 0,806
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,774)					
Krankheitsprogress	3/40 (7,5)	24,6 [24,64; NE]	7/32 (21,9)	11,2 [5,39; NE]	0,21 [0,04; 1,07] 0,038
Toxizität	4/12 (33,3)	NE [5,32; NE]	3/12 (25,0)	5,6 [2,63; NE]	0,43 [0,08; 2,29] 0,313
Andere	2/5 (40,0)	11,0 [11,04; NE]	3/4 (75,0)	5,3 [2,79; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,010
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,751)					
< 5 cm	7/34 (20,6)	NE [11,04; NE]	8/23 (34,8)	5,6 [5,03; NE]	0,28 [0,10; 0,83] 0,014
≥ 5 cm	2/21 (9,5)	24,6 [NE; NE]	3/23 (13,0)	NE [11,24; NE]	0,27 [0,03; 2,69] 0,230
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,632)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [11,04; NE]	6/18 (33,3)	5,6 [2,79; NE]	0,25 [0,06; 1,11] 0,053
> 3,5 mg/L	6/39 (15,4)	24,6 [24,64; NE]	7/33 (21,2)	11,2 [5,39; NE]	0,41 [0,13; 1,33] 0,124
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	1/19 (5,3)	NE [24,64; NE]	2/15 (13,3)	NE [2,79; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,011
Nein	8/35 (22,9)	NE [11,04; NE]	10/33 (30,3)	11,2 [5,39; NE]	0,44 [0,16; 1,16] 0,084
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,689)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [11,04; NE]	2/15 (13,3)	NE [5,39; NE]	0,52 [0,04; 6,52] 0,608
Nein	4/35 (11,4)	24,6 [24,64; NE]	6/25 (24,0)	8,3 [5,03; NE]	0,27 [0,07; 1,12] 0,055
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,751)					
Ja	1/14 (7,1)	24,6 [NE; NE]	2/15 (13,3)	8,3 [5,59; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,077
Nein	4/29 (13,8)	NE [NE; NE]	7/25 (28,0)	11,2 [5,03; NE]	0,37 [0,11; 1,30] 0,106
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwnv10p_sub_itta_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 95: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,358)					
< 65 Jahre	8/25 (32,0)	19,4 [2,79; NE]	4/13 (30,8)	11,2 [2,76; NE]	0,17 [0,03; 1,02] 0,034
≥ 65 Jahre	9/32 (28,1)	NE [5,55; NE]	8/38 (21,1)	16,7 [5,39; NE]	1,15 [0,42; 3,14] 0,792
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,734)					
Männlich	11/40 (27,5)	16,8 [2,89; NE]	7/37 (18,9)	11,2 [5,55; NE]	0,87 [0,31; 2,44] 0,756
Weiblich	6/17 (35,3)	NE [5,55; NE]	5/14 (35,7)	16,7 [2,76; NE]	0,83 [0,23; 3,00] 0,756
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,531)					
Asien	4/12 (33,3)	NE [2,79; NE]	2/10 (20,0)	NE [5,55; NE]	1,41 [0,26; 7,69] 0,693
Europa	9/35 (25,7)	NE [2,79; NE]	6/25 (24,0)	11,2 [2,79; NE]	1,00 [0,35; 2,85] 0,968
Nordamerika	4/10 (40,0)	16,8 [2,79; NE]	4/16 (25,0)	5,4 [2,76; NE]	0,24 [0,04; 1,54] 0,100
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,483)					
CLL	16/51 (31,4)	16,8 [5,55; NE]	11/44 (25,0)	11,2 [5,39; NE]	0,84 [0,37; 1,90] 0,622
SLL	1/6 (16,7)	NE [2,89; NE]	1/7 (14,3)	NE [5,59; NE]	0,55 [0,03; 8,78] 0,666
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,331)					
0-II	10/35 (28,6)	16,8 [2,79; NE]	10/30 (33,3)	11,2 [2,79; NE]	0,82 [0,32; 2,15] 0,665
III-IV	7/21 (33,3)	19,4 [5,55; NE]	1/20 (5,0)	NE [5,59; NE]	2,41 [0,29; 20,31] 0,410
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,569)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	6/26 (23,1)	16,8 [5,55; NE]	4/22 (18,2)	11,2 [5,55; NE]	0,70 [0,17; 2,91] 0,570
1	7/22 (31,8)	19,4 [7,10; NE]	8/28 (28,6)	16,7 [2,79; NE]	0,54 [0,18; 1,59] 0,252
2	4/9 (44,4)	4,1 [2,56; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,377)					
1	9/19 (47,4)	7,1 [2,79; NE]	6/22 (27,3)	16,7 [2,79; NE]	1,32 [0,41; 4,28] 0,647
2	7/20 (35,0)	19,4 [2,79; NE]	1/12 (8,3)	NE [11,24; NE]	2,72 [0,32; 23,06] 0,350
3	1/12 (8,3)	NE [5,36; NE]	3/11 (27,3)	NE [2,63; NE]	0,22 [0,02; 2,21] 0,162
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,090
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,209)					
Ja	16/53 (30,2)	16,8 [7,10; NE]	10/45 (22,2)	16,7 [5,59; NE]	0,93 [0,41; 2,15] 0,817
Nein	1/4 (25,0)	NE [5,36; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [2,79; NE]	0,25 [0,02; 2,79] 0,222
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,261)					
Krankheitsprogress	9/40 (22,5)	19,4 [11,63; NE]	9/32 (28,1)	11,2 [2,86; NE]	0,50 [0,18; 1,36] 0,142
Toxizität	7/12 (58,3)	11,9 [2,79; NE]	1/12 (8,3)	NE [2,63; NE]	3,12 [0,37; 26,65] 0,274
Andere	1/5 (20,0)	NE [2,76; NE]	2/4 (50,0)	NE [2,76; NE]	0,35 [0,03; 3,92] 0,356
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,296)					
< 5 cm	11/34 (32,4)	19,4 [2,89; NE]	7/23 (30,4)	5,6 [2,79; NE]	0,59 [0,21; 1,61] 0,255

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	16,8 [2,79; NE]	3/23 (13,0)	11,2 [5,59; NE]	1,13 [0,24; 5,22] 0,876
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,795)					
≤ 3,5 mg/L	7/16 (43,8)	16,8 [2,79; NE]	6/18 (33,3)	16,7 [2,79; NE]	0,82 [0,24; 2,75] 0,678
> 3,5 mg/L	10/39 (25,6)	19,4 [7,10; NE]	6/33 (18,2)	11,2 [5,39; NE]	0,83 [0,29; 2,42] 0,716
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,056)					
Ja	9/19 (47,4)	5,6 [2,79; NE]	1/15 (6,7)	16,7 [NE; NE]	4,02 [0,49; 32,68] 0,166
Nein	8/35 (22,9)	NE [16,76; NE]	11/33 (33,3)	11,2 [5,39; NE]	0,41 [0,15; 1,11] 0,069
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,575)					
Ja	3/9 (33,3)	16,8 [2,56; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,76; NE]	0,78 [0,14; 4,35] 0,766
Nein	11/35 (31,4)	19,4 [5,55; NE]	6/25 (24,0)	11,2 [2,86; NE]	0,98 [0,34; 2,79] 0,900
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,771)					
Mutiert	2/5 (40,0)	NE [2,79; NE]	3/11 (27,3)	NE [2,76; NE]	0,36 [0,04; 3,48] 0,355
Unmutiert	10/38 (26,3)	16,8 [5,55; NE]	7/30 (23,3)	11,2 [5,39; NE]	0,68 [0,24; 1,95] 0,428
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,057)					
Ja	6/14 (42,9)	4,2 [1,87; NE]	1/15 (6,7)	NE [2,79; NE]	>100 [0,00; NE] 0,032
Nein	8/29 (27,6)	16,8 [7,10; NE]	9/25 (36,0)	11,2 [2,79; NE]	0,39 [0,13; 1,13] 0,065

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpa10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 96: Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,427)					
< 65 Jahre	6/25 (24,0)	23,0 [16,62; NE]	7/13 (53,8)	5,7 [0,92; NE]	0,22 [0,05; 0,89] 0,021
≥ 65 Jahre	10/33 (30,3)	25,3 [8,51; NE]	11/39 (28,2)	13,8 [2,79; NE]	0,55 [0,22; 1,38] 0,197
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,281)					
Männlich	9/40 (22,5)	25,3 [25,33; NE]	13/38 (34,2)	11,2 [2,79; NE]	0,35 [0,14; 0,88] 0,023
Weiblich	7/18 (38,9)	18,4 [11,63; NE]	5/14 (35,7)	NE [1,64; NE]	0,45 [0,12; 1,72] 0,231
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,827)					
Asien	5/12 (41,7)	NE [1,97; NE]	5/10 (50,0)	5,7 [0,92; NE]	0,62 [0,16; 2,36] 0,481
Europa	11/36 (30,6)	18,4 [8,51; NE]	7/26 (26,9)	NE [1,91; NE]	0,65 [0,24; 1,78] 0,405
Nordamerika	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	6/16 (37,5)	13,8 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,014
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,591)					
CLL	13/52 (25,0)	23,0 [23,03; NE]	16/45 (35,6)	11,2 [3,91; NE]	0,37 [0,17; 0,81] 0,011
SLL	3/6 (50,0)	18,4 [1,97; NE]	2/7 (28,6)	NE [0,92; NE]	0,69 [0,04; 11,16] 0,795
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,883)					
0-II	9/36 (25,0)	25,3 [18,43; NE]	10/30 (33,3)	11,2 [4,86; NE]	0,37 [0,13; 1,02] 0,048
III-IV	7/21 (33,3)	NE [8,31; NE]	7/21 (33,3)	NE [0,92; NE]	0,43 [0,14; 1,31] 0,136
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,963)					
1	6/20 (30,0)	25,3 [2,79; NE]	8/23 (34,8)	13,8 [0,95; NE]	0,40 [0,12; 1,36] 0,136

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
2	7/20 (35,0)	23,0 [8,31; NE]	4/12 (33,3)	11,2 [2,79; NE]	0,27 [0,06; 1,22] 0,069
3	1/12 (8,3)	NE [2,76; NE]	4/11 (36,4)	NE [0,95; NE]	0,40 [0,04; 3,82] 0,416
≥ 4	2/6 (33,3)	NE [0,92; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,92; NE]	0,49 [0,04; 5,57] 0,535
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
Ja	16/54 (29,6)	23,0 [16,62; NE]	17/46 (37,0)	11,2 [2,79; NE]	0,43 [0,20; 0,89] 0,020
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [0,92; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,371
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,979)					
Krankheitsprogress	11/40 (27,5)	23,0 [11,99; NE]	13/33 (39,4)	11,2 [1,91; NE]	0,34 [0,14; 0,83] 0,016
Toxizität	5/12 (41,7)	18,4 [1,97; NE]	3/12 (25,0)	3,9 [0,92; NE]	0,44 [0,09; 2,26] 0,316
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/4 (25,0)	NE [2,79; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,300)					
< 5 cm	9/35 (25,7)	NE [11,63; NE]	5/23 (21,7)	NE [13,83; NE]	0,82 [0,25; 2,65] 0,743
≥ 5 cm	7/21 (33,3)	18,4 [11,99; NE]	11/24 (45,8)	4,9 [0,95; NE]	0,37 [0,13; 1,05] 0,051
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,873)					
≤ 3,5 mg/L	5/16 (31,3)	23,0 [1,97; NE]	7/18 (38,9)	5,7 [0,95; NE]	0,46 [0,13; 1,60] 0,206
> 3,5 mg/L	11/40 (27,5)	25,3 [11,63; NE]	11/34 (32,4)	11,2 [2,79; NE]	0,36 [0,14; 0,91] 0,025
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,400)					
Ja	6/19 (31,6)	23,0 [11,63; NE]	6/15 (40,0)	2,3 [0,92; NE]	0,23 [0,06; 0,87] 0,020

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Nein	10/35 (28,6)	NE [11,99; NE]	12/33 (36,4)	11,2 [4,86; NE]	0,48 [0,20; 1,16] 0,096
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,478)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [2,76; NE]	5/15 (33,3)	13,8 [0,92; NE]	0,24 [0,03; 2,14] 0,170
Nein	10/35 (28,6)	23,0 [11,99; NE]	9/25 (36,0)	11,2 [2,79; NE]	0,33 [0,12; 0,91] 0,025
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,381)					
Mutiert	3/5 (60,0)	8,5 [0,95; NE]	4/11 (36,4)	4,9 [0,92; NE]	0,75 [0,14; 4,13] 0,728
Unmutiert	8/38 (21,1)	23,0 [18,43; NE]	10/30 (33,3)	13,8 [1,91; NE]	0,29 [0,10; 0,82] 0,013
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,880)					
Ja	6/24 (25,0)	25,3 [11,99; NE]	6/15 (40,0)	13,8 [0,92; NE]	0,26 [0,07; 0,94] 0,029
Nein	1/9 (11,1)	NE [8,51; NE]	5/16 (31,3)	NE [0,95; NE]	0,28 [0,03; 2,60] 0,240
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,058)					
Ja	3/14 (21,4)	23,0 [23,03; NE]	5/15 (33,3)	2,8 [0,92; NE]	0,07 [0,01; 0,62] 0,003
Nein	8/30 (26,7)	18,4 [8,51; NE]	8/25 (32,0)	13,8 [1,64; NE]	0,54 [0,20; 1,49] 0,229
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpgis_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 97: Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
< 65 Jahre	5/24 (20,8)	8,3 [0,95; NE]	2/13 (15,4)	0,9 [0,92; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,225
≥ 65 Jahre	6/33 (18,2)	14,3 [3,52; NE]	12/36 (33,3)	2,8 [0,95; 7,39]	0,32 [0,09; 1,18] 0,075
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,267)					
Männlich	7/39 (17,9)	12,0 [0,95; 19,32]	12/36 (33,3)	2,8 [0,95; 7,39]	0,40 [0,12; 1,35] 0,129
Weiblich	4/18 (22,2)	9,0 [3,52; NE]	2/13 (15,4)	1,4 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,090
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,415)					
Asien	1/12 (8,3)	2,9 [NE; NE]	3/9 (33,3)	1,0 [0,92; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Europa	6/35 (17,1)	14,3 [0,95; NE]	6/25 (24,0)	3,3 [0,95; NE]	0,13 [0,01; 1,31] 0,063
Nordamerika	4/10 (40,0)	7,3 [3,52; NE]	5/15 (33,3)	1,9 [0,95; NE]	0,46 [0,08; 2,62] 0,392
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,304)					
0-II	7/36 (19,4)	12,0 [0,95; 23,03]	9/30 (30,0)	1,9 [0,95; 7,39]	0,19 [0,04; 0,95] 0,027
III-IV	4/20 (20,0)	7,3 [2,89; NE]	4/18 (22,2)	1,9 [0,92; NE]	0,50 [0,08; 3,07] 0,446
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,741)					
0	5/27 (18,5)	16,6 [3,52; NE]	6/22 (27,3)	2,3 [0,95; NE]	0,32 [0,06; 1,74] 0,175
1	6/21 (28,6)	10,0 [0,95; NE]	8/25 (32,0)	2,3 [0,92; 7,39]	0,43 [0,10; 1,83] 0,247
2	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	0/2 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,730)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
1	3/20 (15,0)	16,6 [11,63; NE]	10/21 (47,6)	1,9 [0,92; 7,39]	0,00 [0,00; NE] 0,039
2	6/20 (30,0)	7,3 [0,95; NE]	2/11 (18,2)	4,7 [2,79; NE]	1,45 [0,14; 14,80] 0,754
3	1/12 (8,3)	3,5 [NE; NE]	1/11 (9,1)	1,0 [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
≥ 4	1/5 (20,0)	12,0 [NE; NE]	1/6 (16,7)	3,7 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,956)					
Ja	10/53 (18,9)	11,8 [0,95; 19,32]	13/44 (29,5)	2,8 [0,95; 6,54]	0,35 [0,11; 1,08] 0,060
Nein	1/4 (25,0)	3,5 [NE; NE]	1/5 (20,0)	1,9 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,135)					
Krankheitsprogress	9/39 (23,1)	12,0 [0,95; 23,03]	9/31 (29,0)	1,9 [0,92; 9,00]	0,31 [0,08; 1,16] 0,075
Toxizität	2/12 (16,7)	3,2 [2,89; NE]	3/11 (27,3)	3,7 [2,83; NE]	2,92 [0,26; 32,93] 0,364
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/4 (50,0)	2,3 [1,87; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,257)					
< 5 cm	8/35 (22,9)	7,3 [0,95; 19,32]	6/21 (28,6)	2,3 [1,87; NE]	0,48 [0,12; 1,94] 0,328
≥ 5 cm	3/20 (15,0)	16,6 [11,99; NE]	6/24 (25,0)	3,3 [0,92; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,024
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,229)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	19,3 [0,95; NE]	6/16 (37,5)	1,9 [0,95; NE]	0,27 [0,02; 3,20] 0,256
> 3,5 mg/L	8/39 (20,5)	10,0 [2,89; 16,62]	8/33 (24,2)	3,3 [0,92; 7,39]	0,52 [0,15; 1,87] 0,314
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,204)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	7/19 (36,8)	16,6 [0,95; 23,03]	4/13 (30,8)	5,1 [0,95; NE]	0,17 [0,03; 0,95] 0,022
Nein	4/34 (11,8)	4,9 [2,89; NE]	9/32 (28,1)	1,9 [0,92; 6,54]	0,66 [0,19; 2,21] 0,546
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,112)					
Mutiert	1/5 (20,0)	19,3 [NE; NE]	5/10 (50,0)	1,9 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmutiert	9/37 (24,3)	11,6 [0,95; 23,03]	7/29 (24,1)	6,5 [1,87; 9,00]	0,62 [0,17; 2,22] 0,476
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,996)					
Ja	5/23 (21,7)	6,3 [0,95; NE]	6/15 (40,0)	7,0 [1,87; NE]	1,04 [0,27; 4,00] 0,954
Nein	1/9 (11,1)	19,3 [NE; NE]	2/15 (13,3)	1,9 [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,168)					
Ja	3/14 (21,4)	23,0 [0,95; NE]	3/13 (23,1)	7,4 [2,79; NE]	0,30 [0,03; 2,98] 0,277
Nein	7/29 (24,1)	11,6 [3,52; 16,62]	9/25 (36,0)	1,9 [0,95; 6,54]	0,60 [0,16; 2,30] 0,483
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpgic_sub_itta_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 98: Subgruppen für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,739)					
< 65 Jahre	4/25 (16,0)	NE [19,35; NE]	2/13 (15,4)	11,2 [2,63; NE]	0,25 [0,02; 3,02] 0,247
≥ 65 Jahre	7/33 (21,2)	25,3 [16,59; NE]	6/38 (15,8)	13,8 [5,36; NE]	0,47 [0,15; 1,52] 0,199
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,159)					
Männlich	6/40 (15,0)	25,3 [16,59; NE]	6/37 (16,2)	13,8 [11,24; NE]	0,19 [0,04; 0,83] 0,018
Weiblich	5/18 (27,8)	16,8 [10,84; NE]	2/14 (14,3)	NE [5,03; NE]	0,95 [0,17; 5,33] 0,955
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,145)					
Asien	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	2/10 (20,0)	NE [2,79; NE]	0,30 [0,03; 3,37] 0,299
Europa	8/36 (22,2)	16,8 [10,84; NE]	3/25 (12,0)	NE [5,36; NE]	1,07 [0,27; 4,23] 0,923
Nordamerika	2/10 (20,0)	19,4 [16,59; NE]	3/16 (18,8)	13,8 [2,63; NE]	0,23 [0,02; 2,36] 0,183
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
CLL	11/52 (21,2)	19,4 [16,59; NE]	8/44 (18,2)	13,8 [5,55; NE]	0,47 [0,18; 1,26] 0,127
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,508)					
0-II	3/36 (8,3)	25,3 [25,33; NE]	5/30 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,21 [0,04; 1,13] 0,048
III-IV	8/21 (38,1)	16,8 [8,31; NE]	2/20 (10,0)	NE [2,63; NE]	0,29 [0,04; 2,12] 0,193
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,079)					
0	3/27 (11,1)	NE [16,59; NE]	4/22 (18,2)	11,2 [5,03; NE]	0,06 [0,01; 0,53] 0,001

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
1	7/22 (31,8)	19,4 [10,84; NE]	4/28 (14,3)	NE [5,36; NE]	0,79 [0,21; 3,01] 0,731
2	1/9 (11,1)	NE [2,56; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,266)					
Ja	10/54 (18,5)	25,3 [16,82; NE]	6/45 (13,3)	NE [11,24; NE]	0,46 [0,16; 1,34] 0,146
Nein	1/4 (25,0)	NE [2,56; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [2,63; NE]	0,47 [0,04; 5,35] 0,538
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,682)					
< 5 cm	7/35 (20,0)	NE [16,59; NE]	6/23 (26,1)	13,8 [5,03; NE]	0,26 [0,08; 0,85] 0,018
≥ 5 cm	3/21 (14,3)	25,3 [16,82; NE]	2/23 (8,7)	NE [11,24; NE]	0,50 [0,07; 3,59] 0,485
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,899)					
≤ 3,5 mg/L	2/16 (12,5)	NE [16,59; NE]	2/18 (11,1)	NE [5,03; NE]	0,72 [0,10; 5,42] 0,753
> 3,5 mg/L	9/40 (22,5)	19,4 [16,82; NE]	6/33 (18,2)	13,8 [5,36; NE]	0,31 [0,10; 0,97] 0,034
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,320)					
Ja	7/19 (36,8)	16,8 [11,63; NE]	1/15 (6,7)	NE [2,79; NE]	1,03 [0,12; 8,94] 0,979
Nein	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	6/33 (18,2)	13,8 [5,55; NE]	0,29 [0,08; 1,09] 0,054
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,481)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [8,28; NE]	3/15 (20,0)	13,8 [2,63; NE]	0,33 [0,03; 3,29] 0,323
Nein	9/35 (25,7)	16,8 [16,59; NE]	3/25 (12,0)	NE [5,03; NE]	0,74 [0,19; 2,92] 0,668
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Mutiert	3/5 (60,0)	16,6 [7,10; NE]	4/11 (36,4)	5,0 [2,63; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,040

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Unmutiert	7/38 (18,4)	19,4 [16,82; NE]	3/30 (10,0)	NE [11,24; NE]	0,74 [0,17; 3,19] 0,685
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,743)					
Ja	3/14 (21,4)	25,3 [5,49; NE]	1/15 (6,7)	NE [2,79; NE]	0,26 [0,02; 4,16] 0,304
Nein	7/30 (23,3)	19,4 [10,84; NE]	6/25 (24,0)	13,8 [5,03; NE]	0,46 [0,14; 1,44] 0,171
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53; VAS: Visuelle Analogskala. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwvas15p_sub_itta_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 99: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,631)					
< 65 Jahre	8/25 (32,0)	NE [3,81; NE]	7/13 (53,8)	5,6 [0,95; NE]	0,41 [0,12; 1,37] 0,136
≥ 65 Jahre	14/33 (42,4)	15,4 [10,91; NE]	15/38 (39,5)	12,1 [2,79; NE]	0,61 [0,28; 1,31] 0,193
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,980)					
Männlich	14/40 (35,0)	17,6 [3,81; NE]	14/37 (37,8)	5,6 [2,83; 13,83]	0,65 [0,29; 1,45] 0,294
Weiblich	8/18 (44,4)	15,4 [6,44; NE]	8/14 (57,1)	4,8 [0,92; NE]	0,58 [0,21; 1,61] 0,291
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,231)					
Asien	6/12 (50,0)	6,4 [0,92; NE]	7/10 (70,0)	4,9 [0,92; NE]	0,61 [0,19; 1,95] 0,391
Europa	13/36 (36,1)	12,0 [10,91; NE]	8/25 (32,0)	11,2 [1,91; NE]	0,81 [0,32; 2,01] 0,625
Nordamerika	3/10 (30,0)	17,6 [0,95; NE]	7/16 (43,8)	4,9 [0,95; NE]	0,16 [0,03; 0,81] 0,015
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,757)					
CLL	19/52 (36,5)	15,4 [10,91; 20,99]	19/44 (43,2)	5,6 [3,91; 13,83]	0,54 [0,28; 1,05] 0,065
SLL	3/6 (50,0)	12,0 [0,92; NE]	3/7 (42,9)	5,6 [0,92; NE]	0,83 [0,11; 5,92] 0,850
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,454)					
0-II	12/36 (33,3)	12,0 [4,60; NE]	13/30 (43,3)	11,2 [2,83; NE]	0,72 [0,31; 1,66] 0,424
III-IV	10/21 (47,6)	15,4 [3,81; NE]	8/20 (40,0)	4,7 [0,95; NE]	0,32 [0,10; 1,02] 0,043
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	8/27 (29,6)	17,6 [4,60; NE]	9/22 (40,9)	5,6 [2,83; NE]	0,48 [0,15; 1,50] 0,197
1	10/22 (45,5)	13,8 [8,31; NE]	13/28 (46,4)	5,6 [0,95; NE]	0,53 [0,22; 1,25] 0,133
2	4/9 (44,4)	2,8 [0,95; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,708)					
1	10/20 (50,0)	10,9 [0,95; NE]	12/22 (54,5)	3,9 [1,87; 12,06]	0,72 [0,29; 1,82] 0,473
2	8/20 (40,0)	17,6 [4,60; NE]	4/12 (33,3)	11,2 [2,79; NE]	0,53 [0,13; 2,12] 0,362
3	3/12 (25,0)	15,4 [6,44; NE]	3/11 (27,3)	NE [0,95; NE]	1,16 [0,22; 6,28] 0,861
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [11,99; NE]	3/6 (50,0)	5,6 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,090
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,403)					
Ja	21/54 (38,9)	13,8 [8,31; 20,99]	20/45 (44,4)	5,6 [2,83; 13,83]	0,59 [0,31; 1,12] 0,100
Nein	1/4 (25,0)	NE [0,92; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [0,95; NE]	0,39 [0,03; 4,83] 0,450
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,469)					
Krankheitsprogress	12/40 (30,0)	17,6 [11,63; NE]	15/32 (46,9)	5,6 [1,91; 13,83]	0,42 [0,19; 0,94] 0,031
Toxizität	8/12 (66,7)	8,7 [0,95; NE]	4/12 (33,3)	3,9 [0,72; NE]	0,83 [0,22; 3,14] 0,788
Andere	2/6 (33,3)	NE [0,92; NE]	2/4 (50,0)	NE [2,79; NE]	2,11 [0,19; 23,75] 0,570
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,547)					
< 5 cm	14/35 (40,0)	13,8 [3,81; NE]	9/23 (39,1)	12,1 [1,87; NE]	0,64 [0,26; 1,58] 0,319

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≥ 5 cm	7/21 (33,3)	15,4 [10,91; NE]	11/23 (47,8)	5,6 [2,79; NE]	0,35 [0,12; 1,02] 0,044
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,251)					
≤ 3,5 mg/L	6/16 (37,5)	17,6 [1,05; NE]	11/18 (61,1)	4,9 [0,95; 12,06]	0,39 [0,13; 1,12] 0,069
> 3,5 mg/L	16/40 (40,0)	13,8 [8,31; NE]	11/33 (33,3)	11,2 [3,91; NE]	0,61 [0,27; 1,39] 0,225
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,346)					
Ja	9/19 (47,4)	11,6 [0,95; NE]	7/15 (46,7)	2,8 [0,92; NE]	0,34 [0,12; 1,01] 0,038
Nein	13/35 (37,1)	15,4 [3,81; NE]	14/33 (42,4)	11,2 [4,70; NE]	0,68 [0,31; 1,49] 0,324
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,569)					
Ja	3/9 (33,3)	13,8 [0,92; NE]	4/15 (26,7)	13,8 [0,95; NE]	1,27 [0,28; 5,78] 0,759
Nein	15/35 (42,9)	12,0 [8,31; NE]	11/25 (44,0)	4,9 [2,79; NE]	0,53 [0,23; 1,20] 0,113
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,965)					
Mutiert	4/5 (80,0)	13,8 [2,79; NE]	4/11 (36,4)	4,9 [1,87; NE]	0,68 [0,12; 3,71] 0,650
Unmutiert	12/38 (31,6)	15,4 [10,91; NE]	12/30 (40,0)	11,2 [1,91; NE]	0,46 [0,20; 1,05] 0,052
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,958)					
Ja	9/24 (37,5)	15,4 [10,91; NE]	5/15 (33,3)	13,8 [0,95; NE]	0,63 [0,20; 2,02] 0,425
Nein	3/9 (33,3)	17,6 [0,92; NE]	5/16 (31,3)	NE [1,87; NE]	0,98 [0,18; 5,25] 0,983
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,916)					
Ja	6/14 (42,9)	21,0 [0,95; NE]	3/15 (20,0)	NE [0,92; NE]	0,52 [0,10; 2,65] 0,412
Nein	11/30 (36,7)	13,8 [8,31; NE]	12/25 (48,0)	11,2 [2,83; 13,83]	0,48 [0,20; 1,13] 0,086

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwilsy10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 100: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,453)					
< 65 Jahre	9/25 (36,0)	11,6 [2,76; NE]	9/13 (69,2)	4,9 [0,92; 11,24]	0,26 [0,08; 0,85] 0,021
≥ 65 Jahre	16/33 (48,5)	12,0 [2,79; NE]	18/38 (47,4)	2,8 [1,87; NE]	0,71 [0,35; 1,44] 0,348
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,257)					
Männlich	15/40 (37,5)	13,8 [2,79; NE]	20/37 (54,1)	2,8 [1,81; 6,24]	0,46 [0,22; 0,95] 0,034
Weiblich	10/18 (55,6)	11,6 [2,79; NE]	7/14 (50,0)	4,4 [0,95; NE]	0,82 [0,31; 2,18] 0,699
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,183)					
Asien	7/12 (58,3)	6,4 [1,05; NE]	8/10 (80,0)	4,7 [0,92; 6,24]	0,50 [0,17; 1,49] 0,208
Europa	14/36 (38,9)	12,0 [2,79; NE]	10/25 (40,0)	11,2 [0,99; NE]	0,88 [0,38; 2,05] 0,750
Nordamerika	4/10 (40,0)	17,6 [0,95; NE]	9/16 (56,3)	1,9 [0,95; 4,86]	0,13 [0,02; 0,96] 0,021
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,463)					
CLL	22/52 (42,3)	13,6 [3,81; NE]	23/44 (52,3)	4,7 [1,87; 11,24]	0,62 [0,34; 1,14] 0,129
SLL	3/6 (50,0)	12,0 [1,05; NE]	4/7 (57,1)	1,8 [0,92; NE]	0,35 [0,06; 2,20] 0,247
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,871)					
0-II	14/36 (38,9)	12,0 [2,76; NE]	17/30 (56,7)	3,7 [1,87; 11,24]	0,58 [0,27; 1,23] 0,154
III-IV	11/21 (52,4)	13,8 [2,79; NE]	9/20 (45,0)	3,9 [0,95; NE]	0,49 [0,19; 1,30] 0,136
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,219)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	10/27 (37,0)	13,6 [2,89; NE]	13/22 (59,1)	4,7 [1,87; 6,24]	0,45 [0,17; 1,17] 0,102
1	11/22 (50,0)	12,0 [2,79; NE]	13/28 (46,4)	2,8 [0,95; NE]	0,72 [0,31; 1,67] 0,426
2	4/9 (44,4)	2,8 [0,95; NE]	1/1 (100,0)	0,9 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,531)					
1	11/20 (55,0)	2,8 [0,95; NE]	14/22 (63,6)	1,9 [0,95; 4,93]	0,68 [0,28; 1,69] 0,442
2	10/20 (50,0)	12,0 [2,89; NE]	5/12 (41,7)	11,2 [2,79; NE]	0,85 [0,27; 2,69] 0,779
3	3/12 (25,0)	NE [0,95; NE]	5/11 (45,5)	NE [0,92; NE]	0,75 [0,17; 3,31] 0,720
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [11,99; NE]	3/6 (50,0)	1,8 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,062
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,986)					
Ja	25/54 (46,3)	11,6 [2,89; 17,61]	24/45 (53,3)	3,9 [1,87; 11,24]	0,71 [0,40; 1,27] 0,249
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	3/6 (50,0)	3,3 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,019
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,315)					
Krankheitsprogress	15/40 (37,5)	13,8 [4,60; NE]	18/32 (56,3)	2,8 [0,99; 11,24]	0,53 [0,25; 1,10] 0,093
Toxizität	9/12 (75,0)	5,1 [0,95; NE]	4/12 (33,3)	NE [0,72; NE]	1,19 [0,34; 4,11] 0,796
Andere	1/6 (16,7)	NE [0,92; NE]	4/4 (100,0)	4,2 [1,87; NE]	0,20 [0,02; 2,05] 0,139
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,906)					
< 5 cm	16/35 (45,7)	11,6 [2,76; NE]	12/23 (52,2)	1,9 [0,95; 13,83]	0,51 [0,22; 1,15] 0,110

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≥ 5 cm	8/21 (38,1)	13,6 [11,04; NE]	12/23 (52,2)	4,7 [0,99; NE]	0,47 [0,18; 1,24] 0,106
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,494)					
≤ 3,5 mg/L	8/16 (50,0)	11,0 [1,84; NE]	12/18 (66,7)	1,9 [0,95; 4,93]	0,45 [0,17; 1,16] 0,098
> 3,5 mg/L	17/40 (42,5)	12,0 [3,81; NE]	15/33 (45,5)	6,2 [1,87; 13,83]	0,61 [0,29; 1,27] 0,163
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,463)					
Ja	9/19 (47,4)	13,6 [0,95; NE]	7/15 (46,7)	1,0 [0,92; NE]	0,33 [0,10; 1,06] 0,042
Nein	15/35 (42,9)	12,0 [2,79; NE]	19/33 (57,6)	4,9 [1,87; 11,24]	0,61 [0,30; 1,21] 0,148
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,968)					
Ja	3/9 (33,3)	13,8 [0,92; NE]	6/15 (40,0)	13,8 [0,92; NE]	0,83 [0,20; 3,35] 0,791
Nein	16/35 (45,7)	12,0 [2,79; NE]	13/25 (52,0)	2,8 [1,87; 11,24]	0,62 [0,28; 1,35] 0,209
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,694)					
Mutiert	4/5 (80,0)	13,8 [1,84; NE]	6/11 (54,5)	2,3 [0,92; NE]	0,45 [0,09; 2,26] 0,346
Unmutiert	14/38 (36,8)	12,0 [4,60; NE]	13/30 (43,3)	11,2 [0,95; NE]	0,62 [0,28; 1,37] 0,204
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,390)					
Ja	9/24 (37,5)	13,8 [6,44; NE]	8/15 (53,3)	2,8 [0,92; NE]	0,42 [0,15; 1,18] 0,091
Nein	4/9 (44,4)	2,9 [0,92; NE]	7/16 (43,8)	3,9 [0,95; NE]	1,13 [0,29; 4,42] 0,822
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,935)					
Ja	6/14 (42,9)	24,6 [0,95; NE]	4/15 (26,7)	NE [0,92; NE]	0,69 [0,14; 3,38] 0,631
Nein	13/30 (43,3)	12,0 [1,84; 17,61]	15/25 (60,0)	1,9 [0,95; 13,83]	0,52 [0,23; 1,15] 0,112

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwilfa10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 101: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,423)					
< 65 Jahre	7/25 (28,0)	NE [8,18; NE]	5/13 (38,5)	11,2 [0,92; NE]	0,23 [0,05; 1,01] 0,036
≥ 65 Jahre	14/33 (42,4)	13,1 [5,59; NE]	13/38 (34,2)	9,3 [4,63; NE]	0,61 [0,27; 1,35] 0,219
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,140)					
Männlich	10/40 (25,0)	24,6 [11,99; NE]	11/37 (29,7)	11,2 [4,67; NE]	0,28 [0,10; 0,78] 0,011
Weiblich	11/18 (61,1)	8,3 [3,71; NE]	7/14 (50,0)	9,3 [0,92; NE]	0,77 [0,29; 2,06] 0,602
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,452)					
Asien	4/12 (33,3)	NE [0,95; NE]	5/10 (50,0)	5,6 [0,92; NE]	0,41 [0,10; 1,77] 0,226
Europa	11/36 (30,6)	12,0 [5,55; NE]	7/25 (28,0)	11,2 [4,67; NE]	0,69 [0,25; 1,87] 0,468
Nordamerika	6/10 (60,0)	16,6 [1,91; NE]	6/16 (37,5)	10,9 [0,95; NE]	0,40 [0,10; 1,63] 0,192
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,816)					
CLL	20/52 (38,5)	16,6 [6,44; NE]	17/44 (38,6)	9,3 [4,63; NE]	0,53 [0,27; 1,05] 0,066
SLL	1/6 (16,7)	NE [10,25; NE]	1/7 (14,3)	NE [0,92; NE]	0,57 [0,03; 9,43] 0,688
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,723)					
0-II	12/36 (33,3)	13,1 [6,44; NE]	11/30 (36,7)	10,9 [4,63; NE]	0,53 [0,22; 1,29] 0,154
III-IV	9/21 (42,9)	17,6 [5,55; NE]	6/20 (30,0)	NE [0,95; NE]	0,47 [0,15; 1,49] 0,201
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,914)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	10/27 (37,0)	13,1 [5,52; NE]	8/22 (36,4)	11,2 [2,79; NE]	0,19 [0,04; 0,79] 0,015
1	10/22 (45,5)	16,6 [6,44; NE]	10/28 (35,7)	10,9 [0,95; NE]	0,72 [0,28; 1,88] 0,505
2	1/9 (11,1)	NE [5,59; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,416)					
1	9/20 (45,0)	11,6 [3,61; NE]	11/22 (50,0)	3,9 [0,92; NE]	0,37 [0,13; 1,02] 0,053
2	9/20 (45,0)	17,6 [6,34; NE]	3/12 (25,0)	11,2 [2,79; NE]	0,87 [0,21; 3,71] 0,838
3	2/12 (16,7)	NE [5,52; NE]	2/11 (18,2)	NE [0,95; NE]	0,75 [0,09; 6,37] 0,788
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [11,99; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,247)					
Ja	20/54 (37,0)	16,6 [6,44; NE]	16/45 (35,6)	10,9 [4,63; NE]	0,58 [0,29; 1,16] 0,124
Nein	1/4 (25,0)	NE [13,08; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,042
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,305)					
Krankheitsprogress	12/40 (30,0)	17,6 [11,63; NE]	12/32 (37,5)	11,2 [0,95; NE]	0,38 [0,16; 0,91] 0,026
Toxizität	8/12 (66,7)	9,2 [0,95; NE]	2/12 (16,7)	NE [0,92; NE]	1,12 [0,20; 6,38] 0,915
Andere	1/6 (16,7)	NE [0,92; NE]	3/4 (75,0)	4,2 [2,76; NE]	0,39 [0,04; 4,39] 0,433
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,756)					
< 5 cm	13/35 (37,1)	16,6 [6,34; NE]	8/23 (34,8)	9,3 [4,67; NE]	0,49 [0,18; 1,33] 0,150

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≥ 5 cm	8/21 (38,1)	12,0 [5,55; NE]	8/23 (34,8)	11,2 [0,95; NE]	0,62 [0,22; 1,77] 0,385
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,305)					
Ja	10/19 (52,6)	11,6 [3,71; NE]	6/15 (40,0)	2,8 [0,92; NE]	0,25 [0,08; 0,83] 0,017
Nein	11/35 (31,4)	NE [8,18; NE]	12/33 (36,4)	11,2 [4,67; NE]	0,52 [0,22; 1,22] 0,124
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,778)					
Ja	2/9 (22,2)	NE [0,92; NE]	3/15 (20,0)	20,1 [0,95; NE]	0,97 [0,16; 6,00] 0,974
Nein	17/35 (48,6)	12,0 [5,55; 17,61]	11/25 (44,0)	9,3 [2,79; 11,24]	0,51 [0,22; 1,16] 0,104
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,064)					
Mutiert	2/5 (40,0)	17,6 [3,61; NE]	4/11 (36,4)	4,6 [0,95; NE]	0,26 [0,03; 2,38] 0,202
Unmutiert	16/38 (42,1)	12,0 [6,34; NE]	10/30 (33,3)	11,2 [4,67; NE]	0,83 [0,35; 1,94] 0,673
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,979)					
Ja	10/24 (41,7)	13,1 [6,34; NE]	5/15 (33,3)	20,1 [0,95; NE]	0,49 [0,13; 1,91] 0,294
Nein	3/9 (33,3)	17,6 [0,92; NE]	5/16 (31,3)	9,3 [2,76; NE]	0,95 [0,18; 5,06] 0,951
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwilpf10p_sub_itta_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 102: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,086)					
< 65 Jahre	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	5/13 (38,5)	11,2 [0,95; NE]	0,07 [0,01; 0,63] 0,003
≥ 65 Jahre	12/33 (36,4)	17,6 [11,99; NE]	10/38 (26,3)	13,8 [5,55; NE]	0,73 [0,29; 1,80] 0,485
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,793)					
Männlich	9/40 (22,5)	24,6 [13,77; NE]	9/37 (24,3)	11,2 [5,55; NE]	0,48 [0,17; 1,37] 0,160
Weiblich	6/18 (33,3)	18,4 [11,63; NE]	6/14 (42,9)	13,8 [0,92; NE]	0,53 [0,16; 1,75] 0,290
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,077)					
Asien	3/12 (25,0)	NE [1,05; NE]	5/10 (50,0)	5,6 [0,92; NE]	0,42 [0,10; 1,78] 0,224
Europa	11/36 (30,6)	16,8 [11,63; NE]	6/25 (24,0)	NE [2,86; NE]	0,90 [0,32; 2,52] 0,837
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [17,61; NE]	4/16 (25,0)	13,8 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,005
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,824)					
CLL	13/52 (25,0)	24,6 [16,82; NE]	13/44 (29,5)	13,8 [5,55; NE]	0,46 [0,20; 1,04] 0,056
SLL	2/6 (33,3)	NE [1,05; NE]	2/7 (28,6)	NE [0,92; NE]	0,69 [0,04; 11,16] 0,795
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,886)					
0-II	9/36 (25,0)	24,6 [11,99; NE]	10/30 (33,3)	11,2 [4,93; NE]	0,55 [0,21; 1,46] 0,224
III-IV	6/21 (28,6)	17,6 [16,82; NE]	4/20 (20,0)	NE [0,95; NE]	0,39 [0,08; 1,77] 0,205
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,906)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	5/27 (18,5)	NE [16,82; NE]	7/22 (31,8)	11,2 [4,70; NE]	0,21 [0,05; 0,94] 0,032
1	6/22 (27,3)	18,4 [11,99; NE]	8/28 (28,6)	13,8 [1,91; NE]	0,44 [0,14; 1,37] 0,147
2	4/9 (44,4)	2,8 [0,95; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
1	8/20 (40,0)	16,8 [1,05; NE]	8/22 (36,4)	13,8 [1,87; NE]	0,64 [0,20; 2,02] 0,439
2	5/20 (25,0)	NE [17,61; NE]	3/12 (25,0)	11,2 [2,79; NE]	0,34 [0,06; 1,81] 0,189
3	1/12 (8,3)	NE [13,77; NE]	2/11 (18,2)	NE [1,91; NE]	0,55 [0,04; 7,34] 0,647
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [11,99; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
Ja	15/54 (27,8)	18,4 [16,82; NE]	13/45 (28,9)	13,8 [4,93; NE]	0,55 [0,25; 1,21] 0,133
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,042
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,896)					
Krankheitsprogress	9/40 (22,5)	24,6 [13,77; NE]	11/32 (34,4)	13,8 [4,70; NE]	0,39 [0,15; 0,99] 0,042
Toxizität	5/12 (41,7)	18,4 [1,05; NE]	2/12 (16,7)	NE [0,72; NE]	1,00 [0,17; 6,07] 0,996
Andere	1/6 (16,7)	NE [0,92; NE]	2/4 (50,0)	NE [2,79; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,774)					
< 5 cm	9/35 (25,7)	NE [13,77; NE]	7/23 (30,4)	13,8 [1,87; NE]	0,40 [0,14; 1,18] 0,089

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≥ 5 cm	6/21 (28,6)	18,4 [11,99; NE]	7/23 (30,4)	11,2 [4,70; NE]	0,50 [0,15; 1,67] 0,255
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,090)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [17,61; NE]	8/18 (44,4)	5,6 [1,87; NE]	0,17 [0,04; 0,83] 0,014
> 3,5 mg/L	12/40 (30,0)	18,4 [13,77; NE]	7/33 (21,2)	13,8 [11,24; NE]	0,64 [0,23; 1,77] 0,392
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,605)					
Ja	7/19 (36,8)	17,6 [4,60; NE]	5/15 (33,3)	13,8 [0,92; NE]	0,27 [0,07; 1,05] 0,044
Nein	8/35 (22,9)	NE [18,43; NE]	10/33 (30,3)	13,8 [5,55; NE]	0,50 [0,18; 1,33] 0,157
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,409)					
Ja	3/9 (33,3)	13,8 [0,92; NE]	4/15 (26,7)	13,8 [0,95; NE]	1,27 [0,28; 5,78] 0,759
Nein	10/35 (28,6)	18,4 [16,82; NE]	7/25 (28,0)	13,8 [2,86; NE]	0,38 [0,13; 1,08] 0,062
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,652)					
Mutiert	3/5 (60,0)	17,6 [3,61; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,79; NE]	0,54 [0,05; 5,95] 0,607
Unmutiert	8/38 (21,1)	24,6 [16,82; NE]	9/30 (30,0)	13,8 [1,91; NE]	0,35 [0,13; 0,97] 0,035
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,337)					
Ja	5/24 (20,8)	24,6 [13,77; NE]	5/15 (33,3)	13,8 [0,95; NE]	0,26 [0,06; 1,10] 0,049
Nein	3/9 (33,3)	17,6 [0,92; NE]	3/16 (18,8)	NE [1,87; NE]	1,43 [0,23; 8,93] 0,698
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,769)					
Ja	5/14 (35,7)	16,8 [0,95; NE]	3/15 (20,0)	NE [0,92; NE]	0,36 [0,06; 2,07] 0,241
Nein	8/30 (26,7)	18,4 [11,99; NE]	8/25 (32,0)	13,8 [11,24; NE]	0,46 [0,16; 1,31] 0,136

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwilsy15p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 103: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,124)					
< 65 Jahre	7/25 (28,0)	NE [4,60; NE]	8/13 (61,5)	4,9 [0,92; NE]	0,20 [0,05; 0,75] 0,010
≥ 65 Jahre	15/33 (45,5)	15,4 [6,44; 18,43]	14/38 (36,8)	12,9 [3,78; NE]	0,74 [0,34; 1,63] 0,453
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,085)					
Männlich	12/40 (30,0)	24,6 [11,99; NE]	16/37 (43,2)	5,6 [1,81; 13,83]	0,40 [0,18; 0,93] 0,031
Weiblich	10/18 (55,6)	15,4 [4,60; NE]	6/14 (42,9)	12,9 [2,63; NE]	1,05 [0,37; 2,99] 0,930
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,113)					
Asien	6/12 (50,0)	11,0 [1,05; NE]	7/10 (70,0)	4,7 [0,92; NE]	0,46 [0,14; 1,51] 0,192
Europa	14/36 (38,9)	13,8 [4,60; 18,43]	9/25 (36,0)	11,2 [1,87; NE]	0,99 [0,42; 2,36] 0,981
Nordamerika	2/10 (20,0)	NE [0,95; NE]	6/16 (37,5)	12,9 [0,95; NE]	0,09 [0,01; 0,80] 0,011
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,626)					
CLL	19/52 (36,5)	16,8 [11,63; NE]	19/44 (43,2)	11,2 [3,91; 13,83]	0,60 [0,31; 1,17] 0,126
SLL	3/6 (50,0)	18,4 [1,05; NE]	3/7 (42,9)	1,8 [0,92; NE]	0,65 [0,09; 4,66] 0,667
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,833)					
0-II	12/36 (33,3)	18,4 [4,60; NE]	14/30 (46,7)	5,6 [3,78; NE]	0,64 [0,28; 1,46] 0,276
III-IV	10/21 (47,6)	16,8 [3,81; NE]	7/20 (35,0)	NE [0,95; NE]	0,49 [0,16; 1,47] 0,200
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,665)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
1	10/20 (50,0)	11,6 [0,95; NE]	10/22 (45,5)	4,9 [1,87; NE]	0,95 [0,35; 2,58] 0,912
2	8/20 (40,0)	18,4 [4,60; NE]	4/12 (33,3)	11,2 [2,79; NE]	0,81 [0,22; 3,00] 0,734
3	3/12 (25,0)	15,4 [6,44; NE]	5/11 (45,5)	NE [0,92; NE]	0,72 [0,16; 3,22] 0,677
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [11,99; NE]	3/6 (50,0)	1,8 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,062
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,988)					
Ja	22/54 (40,7)	15,4 [11,04; 18,43]	19/45 (42,2)	11,2 [3,91; NE]	0,72 [0,38; 1,36] 0,305
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	3/6 (50,0)	3,3 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,019
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,492)					
Krankheitsprogress	12/40 (30,0)	17,6 [11,63; NE]	15/32 (46,9)	11,2 [1,81; 13,83]	0,44 [0,20; 0,97] 0,039
Toxizität	9/12 (75,0)	5,1 [0,95; 18,43]	4/12 (33,3)	NE [0,92; NE]	1,31 [0,38; 4,49] 0,682
Andere	1/6 (16,7)	NE [0,92; NE]	2/4 (50,0)	NE [2,79; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,713)					
< 5 cm	13/35 (37,1)	17,6 [3,81; NE]	9/23 (39,1)	12,9 [1,87; NE]	0,65 [0,27; 1,61] 0,338
≥ 5 cm	8/21 (38,1)	16,8 [11,04; NE]	11/23 (47,8)	4,9 [0,99; NE]	0,49 [0,18; 1,31] 0,149
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,612)					
≤ 3,5 mg/L	6/16 (37,5)	17,6 [1,84; NE]	9/18 (50,0)	5,6 [0,95; NE]	0,40 [0,13; 1,22] 0,096
> 3,5 mg/L	16/40 (40,0)	15,4 [6,44; NE]	13/33 (39,4)	11,2 [2,63; NE]	0,59 [0,27; 1,31] 0,183
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,200)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	8/19 (42,1)	16,8 [0,95; NE]	7/15 (46,7)	1,9 [0,92; NE]	0,28 [0,09; 0,93] 0,023
Nein	14/35 (40,0)	15,4 [3,81; NE]	14/33 (42,4)	11,2 [4,67; NE]	0,73 [0,34; 1,58] 0,425
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,862)					
Ja	3/9 (33,3)	13,8 [0,92; NE]	5/15 (33,3)	13,8 [0,95; NE]	1,01 [0,24; 4,29] 0,982
Nein	15/35 (42,9)	16,8 [6,44; 18,43]	10/25 (40,0)	11,2 [3,78; NE]	0,67 [0,28; 1,57] 0,339
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,853)					
Mutiert	4/5 (80,0)	13,8 [1,84; NE]	5/11 (45,5)	4,3 [0,92; NE]	0,66 [0,13; 3,45] 0,621
Unmutiert	12/38 (31,6)	16,8 [11,63; NE]	11/30 (36,7)	12,9 [2,63; NE]	0,57 [0,24; 1,33] 0,179
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,309)					
Ja	9/24 (37,5)	15,4 [11,99; NE]	7/15 (46,7)	8,3 [0,92; NE]	0,41 [0,14; 1,20] 0,095
Nein	3/9 (33,3)	17,6 [0,92; NE]	4/16 (25,0)	NE [2,63; NE]	1,53 [0,28; 8,45] 0,624
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,980)					
Ja	6/14 (42,9)	16,8 [0,95; NE]	4/15 (26,7)	NE [0,92; NE]	0,69 [0,14; 3,38] 0,631
Nein	11/30 (36,7)	15,4 [11,63; NE]	11/25 (44,0)	11,2 [2,63; 13,83]	0,58 [0,24; 1,40] 0,217
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwilfa15p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 104: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,131)					
< 65 Jahre	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	4/13 (30,8)	11,2 [0,95; NE]	0,11 [0,01; 1,08] 0,027
≥ 65 Jahre	9/33 (27,3)	24,6 [10,25; NE]	10/38 (26,3)	15,6 [5,55; NE]	0,61 [0,24; 1,56] 0,294
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,174)					
Männlich	4/40 (10,0)	24,6 [17,61; NE]	8/37 (21,6)	11,2 [11,24; NE]	0,13 [0,03; 0,65] 0,005
Weiblich	8/18 (44,4)	11,6 [4,60; NE]	6/14 (42,9)	10,2 [2,76; NE]	0,75 [0,25; 2,20] 0,595
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,186)					
Asien	3/12 (25,0)	NE [3,81; NE]	5/10 (50,0)	5,6 [0,92; NE]	0,30 [0,06; 1,59] 0,133
Europa	8/36 (22,2)	24,6 [10,25; NE]	5/25 (20,0)	11,2 [10,18; NE]	0,79 [0,24; 2,55] 0,690
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [17,61; NE]	4/16 (25,0)	15,6 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,010
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,983)					
CLL	11/52 (21,2)	24,6 [17,61; NE]	13/44 (29,5)	11,2 [5,55; NE]	0,39 [0,17; 0,93] 0,029
SLL	1/6 (16,7)	NE [10,25; NE]	1/7 (14,3)	NE [0,92; NE]	0,57 [0,03; 9,43] 0,688
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,065)					
0-II	8/36 (22,2)	24,6 [10,25; NE]	7/30 (23,3)	11,2 [10,18; NE]	0,69 [0,23; 2,05] 0,502
III-IV	4/21 (19,0)	NE [17,61; NE]	6/20 (30,0)	NE [0,95; NE]	0,18 [0,04; 0,90] 0,021
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,971)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
0	6/27 (22,2)	NE [8,31; NE]	6/22 (27,3)	11,2 [4,63; NE]	0,35 [0,09; 1,31] 0,111
1	6/22 (27,3)	24,6 [10,25; NE]	8/28 (28,6)	15,6 [10,18; NE]	0,60 [0,19; 1,94] 0,401
2	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,932)					
1	6/20 (30,0)	24,6 [3,68; NE]	8/22 (36,4)	15,6 [2,76; NE]	0,47 [0,14; 1,52] 0,195
2	5/20 (25,0)	NE [10,25; NE]	2/12 (16,7)	11,2 [2,79; NE]	0,83 [0,14; 4,84] 0,839
3	1/12 (8,3)	NE [5,52; NE]	2/11 (18,2)	NE [0,95; NE]	0,54 [0,04; 6,45] 0,621
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	12/54 (22,2)	24,6 [17,61; NE]	12/45 (26,7)	15,6 [10,18; NE]	0,47 [0,20; 1,09] 0,073
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,042
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,316)					
Krankheitsprogress	5/40 (12,5)	24,6 [17,61; NE]	10/32 (31,3)	15,6 [10,18; NE]	0,18 [0,06; 0,61] 0,002
Toxizität	6/12 (50,0)	NE [3,61; NE]	2/12 (16,7)	NE [0,92; NE]	0,96 [0,16; 5,83] 0,966
Andere	1/6 (16,7)	NE [0,92; NE]	2/4 (50,0)	NE [2,79; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,778)					
< 5 cm	8/35 (22,9)	NE [11,63; NE]	6/23 (26,1)	15,6 [5,55; NE]	0,50 [0,16; 1,58] 0,230
≥ 5 cm	4/21 (19,0)	24,6 [10,25; NE]	7/23 (30,4)	11,2 [2,79; NE]	0,32 [0,08; 1,27] 0,092

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,356)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [17,61; NE]	6/18 (33,3)	15,6 [0,95; NE]	0,22 [0,04; 1,10] 0,044
> 3,5 mg/L	9/40 (22,5)	24,6 [11,63; NE]	8/33 (24,2)	11,2 [10,18; NE]	0,52 [0,18; 1,47] 0,211
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,437)					
Ja	6/19 (31,6)	24,6 [8,31; NE]	5/15 (33,3)	15,6 [0,92; NE]	0,22 [0,06; 0,88] 0,021
Nein	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	9/33 (27,3)	11,2 [10,18; NE]	0,42 [0,14; 1,24] 0,107
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [0,92; NE]	2/15 (13,3)	20,1 [NE; NE]	0,51 [0,04; 6,11] 0,589
Nein	10/35 (28,6)	24,6 [10,25; NE]	8/25 (32,0)	11,2 [4,63; NE]	0,42 [0,15; 1,14] 0,080
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,961)					
Mutiert	2/5 (40,0)	17,6 [3,61; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,79; NE]	0,63 [0,06; 7,07] 0,709
Unmutiert	8/38 (21,1)	24,6 [11,63; NE]	8/30 (26,7)	15,6 [10,18; NE]	0,46 [0,16; 1,32] 0,141
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,186)					
Ja	3/14 (21,4)	24,6 [4,60; NE]	3/15 (20,0)	10,2 [0,92; NE]	0,17 [0,03; 1,15] 0,048
Nein	7/30 (23,3)	NE [11,63; NE]	6/25 (24,0)	15,6 [11,24; NE]	0,69 [0,21; 2,21] 0,527
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwilpf15p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 105: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,757)					
< 65 Jahre	8/25 (32,0)	15,6 [2,89; NE]	5/13 (38,5)	5,4 [2,76; NE]	0,44 [0,12; 1,69] 0,228
≥ 65 Jahre	9/32 (28,1)	21,9 [7,10; NE]	10/38 (26,3)	13,8 [5,03; NE]	0,42 [0,16; 1,13] 0,072
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,089)					
Männlich	10/40 (25,0)	21,9 [8,31; NE]	12/37 (32,4)	6,5 [2,79; 13,83]	0,24 [0,08; 0,72] 0,006
Weiblich	7/17 (41,2)	NE [5,55; NE]	3/14 (21,4)	NE [2,76; NE]	1,32 [0,34; 5,17] 0,704
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,398)					
Asien	5/12 (41,7)	21,9 [2,79; NE]	5/10 (50,0)	2,8 [2,76; NE]	0,43 [0,11; 1,62] 0,209
Europa	10/35 (28,6)	15,6 [5,55; NE]	7/25 (28,0)	11,2 [2,79; NE]	0,67 [0,24; 1,85] 0,419
Nordamerika	2/10 (20,0)	NE [5,55; NE]	3/16 (18,8)	13,8 [5,03; NE]	0,28 [0,04; 1,79] 0,156
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
CLL	16/51 (31,4)	21,9 [8,31; NE]	15/44 (34,1)	6,5 [2,83; NE]	0,46 [0,22; 0,98] 0,038
SLL	1/6 (16,7)	NE [2,83; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,439
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,108)					
0-II	7/35 (20,0)	24,6 [11,63; NE]	11/30 (36,7)	5,6 [2,79; NE]	0,27 [0,09; 0,79] 0,012
III-IV	10/21 (47,6)	15,6 [2,89; NE]	3/20 (15,0)	NE [2,79; NE]	1,17 [0,31; 4,44] 0,813
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,529)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	9/26 (34,6)	15,6 [5,55; NE]	9/22 (40,9)	5,6 [2,79; NE]	0,12 [0,02; 0,57] 0,003
1	6/22 (27,3)	24,6 [8,31; NE]	6/28 (21,4)	NE [2,83; NE]	0,60 [0,18; 2,00] 0,408
2	2/9 (22,2)	NE [2,56; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,704)					
1	8/19 (42,1)	21,9 [5,55; NE]	8/22 (36,4)	5,4 [2,79; NE]	0,30 [0,09; 1,00] 0,039
2	7/20 (35,0)	NE [5,55; NE]	5/12 (41,7)	8,9 [2,79; NE]	0,27 [0,06; 1,17] 0,067
3	2/12 (16,7)	NE [2,56; NE]	1/11 (9,1)	NE [2,63; NE]	1,96 [0,17; 22,21] 0,582
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,325)					
Ja	14/53 (26,4)	21,9 [11,63; NE]	13/45 (28,9)	11,2 [5,03; NE]	0,39 [0,17; 0,89] 0,019
Nein	3/4 (75,0)	2,8 [2,56; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [2,79; NE]	1,63 [0,27; 9,81] 0,590
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,345)					
Krankheitsprogress	12/40 (30,0)	15,6 [5,55; NE]	7/32 (21,9)	13,8 [5,42; NE]	0,83 [0,30; 2,30] 0,711
Toxizität	3/12 (25,0)	NE [5,55; NE]	3/12 (25,0)	6,5 [2,63; NE]	0,37 [0,07; 1,99] 0,233
Andere	2/5 (40,0)	21,9 [2,83; NE]	4/4 (100,0)	3,9 [2,79; NE]	0,17 [0,02; 1,72] 0,093
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,720)					
< 5 cm	10/34 (29,4)	21,9 [7,10; NE]	7/23 (30,4)	13,8 [2,83; NE]	0,49 [0,18; 1,36] 0,158

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	24,6 [3,68; NE]	6/23 (26,1)	11,2 [2,79; NE]	0,42 [0,11; 1,58] 0,184
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,862)					
≤ 3,5 mg/L	6/16 (37,5)	15,6 [3,68; NE]	7/18 (38,9)	5,4 [2,79; NE]	0,57 [0,18; 1,73] 0,292
> 3,5 mg/L	11/39 (28,2)	21,9 [8,31; NE]	8/33 (24,2)	13,8 [2,83; NE]	0,46 [0,17; 1,26] 0,127
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,234)					
Ja	9/19 (47,4)	8,3 [5,49; NE]	2/15 (13,3)	NE [2,76; NE]	0,96 [0,20; 4,55] 0,931
Nein	8/35 (22,9)	21,9 [15,61; NE]	12/33 (36,4)	11,2 [5,03; NE]	0,34 [0,13; 0,91] 0,026
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	1/9 (11,1)	21,9 [NE; NE]	5/15 (33,3)	13,8 [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,049
Nein	12/35 (34,3)	15,6 [5,55; NE]	5/25 (20,0)	NE [5,03; NE]	0,85 [0,28; 2,56] 0,751
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,470)					
Mutiert	3/5 (60,0)	15,6 [5,55; NE]	4/11 (36,4)	5,0 [2,79; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,016
Unmutiert	9/38 (23,7)	24,6 [8,31; NE]	7/30 (23,3)	13,8 [6,54; NE]	0,56 [0,20; 1,61] 0,273
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,068)					
Ja	6/24 (25,0)	24,6 [5,55; NE]	5/15 (33,3)	6,5 [2,76; NE]	0,07 [0,01; 0,59] 0,002
Nein	4/8 (50,0)	7,1 [2,76; NE]	3/16 (18,8)	NE [2,79; NE]	1,68 [0,33; 8,61] 0,529
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,438)					
Ja	4/14 (28,6)	24,6 [5,49; NE]	3/15 (20,0)	NE [2,76; NE]	0,26 [0,05; 1,51] 0,105
Nein	8/29 (27,6)	21,9 [8,31; NE]	8/25 (32,0)	11,2 [5,03; NE]	0,40 [0,14; 1,14] 0,079

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwgh10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 106: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,054)					
< 65 Jahre	9/25 (36,0)	14,0 [5,62; NE]	6/13 (46,2)	4,7 [1,64; NE]	0,17 [0,04; 0,73] 0,008
≥ 65 Jahre	13/32 (40,6)	13,9 [8,21; NE]	10/38 (26,3)	10,9 [5,55; NE]	0,75 [0,32; 1,78] 0,530
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,570)					
Männlich	14/40 (35,0)	16,6 [5,59; NE]	9/37 (24,3)	11,2 [4,70; NE]	0,80 [0,33; 1,95] 0,629
Weiblich	8/17 (47,1)	13,8 [8,31; NE]	7/14 (50,0)	8,3 [2,76; NE]	0,33 [0,11; 0,99] 0,039
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,064)					
Asien	5/12 (41,7)	16,6 [5,59; NE]	6/10 (60,0)	3,7 [1,64; NE]	0,22 [0,05; 0,89] 0,021
Europa	13/35 (37,1)	13,8 [8,21; 19,12]	8/25 (32,0)	8,3 [2,86; NE]	0,63 [0,24; 1,64] 0,341
Nordamerika	4/10 (40,0)	NE [2,79; NE]	2/16 (12,5)	10,9 [4,83; NE]	0,91 [0,15; 5,40] 0,914
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,151)					
CLL	20/51 (39,2)	13,9 [8,21; NE]	14/44 (31,8)	8,3 [5,55; NE]	0,62 [0,30; 1,28] 0,199
SLL	2/6 (33,3)	NE [11,17; NE]	2/7 (28,6)	NE [1,64; NE]	0,22 [0,02; 2,66] 0,198
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,616)					
0-II	13/35 (37,1)	14,0 [11,17; NE]	10/30 (33,3)	10,9 [5,55; NE]	0,34 [0,12; 0,95] 0,034
III-IV	9/21 (42,9)	13,8 [5,59; NE]	6/20 (30,0)	5,6 [2,60; NE]	0,37 [0,12; 1,17] 0,099
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,058)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	8/26 (30,8)	16,6 [8,31; NE]	8/22 (36,4)	5,6 [4,70; NE]	0,23 [0,06; 0,84] 0,019
1	12/22 (54,5)	11,2 [5,49; NE]	8/28 (28,6)	10,9 [2,79; NE]	1,06 [0,42; 2,66] 0,896
2	2/9 (22,2)	19,1 [5,59; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,500)					
1	9/19 (47,4)	11,6 [5,59; NE]	5/22 (22,7)	10,9 [4,83; NE]	0,93 [0,28; 3,07] 0,915
2	8/20 (40,0)	16,6 [11,17; NE]	5/12 (41,7)	11,2 [2,79; NE]	0,23 [0,05; 0,93] 0,036
3	4/12 (33,3)	13,6 [2,76; NE]	4/11 (36,4)	8,3 [2,63; NE]	0,59 [0,13; 2,68] 0,488
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [5,49; NE]	2/6 (33,3)	4,1 [2,60; NE]	0,39 [0,03; 4,44] 0,433
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,837)					
Ja	20/53 (37,7)	13,9 [8,21; NE]	15/45 (33,3)	8,3 [4,70; NE]	0,58 [0,29; 1,16] 0,121
Nein	2/4 (50,0)	16,6 [13,63; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,802)					
Krankheitsprogress	13/40 (32,5)	14,0 [5,59; NE]	9/32 (28,1)	11,2 [4,70; NE]	0,71 [0,29; 1,78] 0,470
Toxizität	7/12 (58,3)	13,9 [5,62; NE]	4/12 (33,3)	5,6 [2,63; NE]	0,13 [0,02; 0,75] 0,009
Andere	2/5 (40,0)	16,6 [2,76; NE]	2/4 (50,0)	NE [2,79; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,604)					
< 5 cm	11/34 (32,4)	14,0 [13,63; NE]	6/23 (26,1)	8,3 [5,55; NE]	0,55 [0,19; 1,61] 0,266

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≥ 5 cm	11/21 (52,4)	8,3 [5,49; NE]	10/23 (43,5)	4,8 [2,76; NE]	0,52 [0,21; 1,31] 0,169
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,118)					
≤ 3,5 mg/L	5/16 (31,3)	NE [5,62; NE]	6/18 (33,3)	5,6 [4,70; NE]	0,25 [0,06; 1,07] 0,047
> 3,5 mg/L	17/39 (43,6)	13,6 [5,62; 19,12]	10/33 (30,3)	8,3 [2,86; NE]	0,75 [0,33; 1,70] 0,516
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,705)					
Ja	8/19 (42,1)	13,8 [3,68; NE]	4/15 (26,7)	5,6 [2,79; NE]	0,35 [0,09; 1,32] 0,115
Nein	14/35 (40,0)	14,0 [8,21; 19,12]	12/33 (36,4)	8,3 [4,83; NE]	0,53 [0,23; 1,20] 0,121
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,108)					
Ja	4/9 (44,4)	5,6 [2,76; NE]	2/15 (13,3)	NE [2,76; NE]	2,95 [0,52; 16,57] 0,199
Nein	14/35 (40,0)	13,8 [8,21; NE]	9/25 (36,0)	8,3 [4,83; 11,24]	0,41 [0,17; 1,03] 0,057
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,266)					
Mutiert	1/5 (20,0)	NE [2,76; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,79; NE]	0,67 [0,06; 7,53] 0,747
Unmutiert	15/38 (39,5)	13,6 [5,62; NE]	9/30 (30,0)	10,9 [5,55; NE]	0,77 [0,33; 1,84] 0,568
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,133)					
Ja	10/24 (41,7)	13,8 [5,62; NE]	2/15 (13,3)	NE [2,76; NE]	1,43 [0,29; 6,95] 0,651
Nein	1/8 (12,5)	NE [2,76; NE]	6/16 (37,5)	5,6 [2,86; NE]	0,28 [0,03; 2,36] 0,211
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,068)					
Ja	5/14 (35,7)	19,1 [1,87; NE]	4/15 (26,7)	5,6 [2,79; NE]	0,30 [0,06; 1,54] 0,142
Nein	13/29 (44,8)	11,6 [5,49; 13,86]	6/25 (24,0)	11,2 [5,55; NE]	0,95 [0,34; 2,64] 0,928

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwcf10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 107: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,876)					
< 65 Jahre	9/25 (36,0)	16,8 [2,89; NE]	4/13 (30,8)	11,2 [1,64; NE]	0,56 [0,13; 2,36] 0,423
≥ 65 Jahre	8/32 (25,0)	24,6 [8,31; NE]	6/38 (15,8)	NE [5,55; NE]	1,07 [0,36; 3,21] 0,914
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,821)					
Männlich	11/40 (27,5)	24,6 [5,36; NE]	7/37 (18,9)	11,2 [5,55; NE]	1,04 [0,38; 2,87] 0,929
Weiblich	6/17 (35,3)	19,2 [8,31; NE]	3/14 (21,4)	NE [4,83; NE]	1,26 [0,31; 5,10] 0,743
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,669)					
Asien	4/12 (33,3)	NE [2,79; NE]	3/10 (30,0)	NE [1,64; NE]	0,98 [0,22; 4,39] 0,978
Europa	10/35 (28,6)	19,2 [5,32; NE]	5/25 (20,0)	19,8 [8,48; NE]	1,43 [0,42; 4,84] 0,566
Nordamerika	3/10 (30,0)	NE [2,79; NE]	2/16 (12,5)	NE [4,83; NE]	0,97 [0,14; 6,60] 0,974
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
CLL	17/51 (33,3)	16,8 [5,59; NE]	9/44 (20,5)	19,8 [8,48; NE]	1,48 [0,62; 3,57] 0,374
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/7 (14,3)	NE [1,64; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,940)					
0-II	7/35 (20,0)	24,6 [16,76; NE]	5/30 (16,7)	19,8 [11,24; NE]	0,76 [0,22; 2,59] 0,656
III-IV	10/21 (47,6)	8,3 [2,79; NE]	5/20 (25,0)	8,5 [2,79; NE]	0,98 [0,33; 2,90] 0,965
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,364)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	5/26 (19,2)	19,2 [16,76; NE]	4/22 (18,2)	11,2 [5,55; NE]	0,27 [0,05; 1,41] 0,114
1	9/22 (40,9)	11,6 [2,89; NE]	6/28 (21,4)	19,8 [5,36; NE]	1,44 [0,46; 4,48] 0,523
2	3/9 (33,3)	NE [2,56; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,917)					
1	8/19 (42,1)	16,8 [5,32; NE]	4/22 (18,2)	NE [4,83; NE]	1,65 [0,47; 5,82] 0,436
2	7/20 (35,0)	NE [2,79; NE]	2/12 (16,7)	11,2 [2,79; NE]	1,37 [0,26; 7,11] 0,674
3	2/12 (16,7)	NE [2,76; NE]	3/11 (27,3)	19,8 [2,63; NE]	0,90 [0,12; 6,58] 0,921
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,058)					
Ja	16/53 (30,2)	19,2 [8,31; NE]	7/45 (15,6)	19,8 [8,48; NE]	1,37 [0,55; 3,44] 0,497
Nein	1/4 (25,0)	NE [5,36; NE]	3/6 (50,0)	5,4 [2,79; NE]	0,15 [0,01; 1,50] 0,062
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,573)					
Krankheitsprogress	10/40 (25,0)	24,6 [5,59; NE]	4/32 (12,5)	19,8 [11,24; NE]	1,36 [0,40; 4,66] 0,623
Toxizität	5/12 (41,7)	16,8 [2,89; NE]	4/12 (33,3)	8,5 [2,63; NE]	0,52 [0,13; 2,12] 0,356
Andere	2/5 (40,0)	NE [2,76; NE]	2/4 (50,0)	NE [2,79; NE]	2,11 [0,19; 23,75] 0,538
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,752)					
< 5 cm	9/34 (26,5)	NE [11,63; NE]	5/23 (21,7)	NE [5,36; NE]	0,83 [0,27; 2,55] 0,733

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≥ 5 cm	7/21 (33,3)	16,8 [2,79; NE]	5/23 (21,7)	19,8 [4,83; NE]	1,05 [0,31; 3,50] 0,939
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,251)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [16,76; NE]	4/18 (22,2)	19,8 [5,55; NE]	0,44 [0,10; 2,00] 0,275
> 3,5 mg/L	14/39 (35,9)	24,6 [2,89; NE]	6/33 (18,2)	NE [5,36; NE]	1,32 [0,48; 3,60] 0,585
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,732)					
Ja	8/19 (42,1)	19,2 [2,79; NE]	2/15 (13,3)	NE [2,79; NE]	1,22 [0,25; 5,93] 0,796
Nein	9/35 (25,7)	NE [5,36; NE]	8/33 (24,2)	19,8 [5,55; NE]	0,94 [0,36; 2,48] 0,890
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,531)					
Ja	4/9 (44,4)	16,8 [2,56; NE]	4/15 (26,7)	19,8 [2,79; NE]	2,81 [0,62; 12,81] 0,165
Nein	10/35 (28,6)	19,2 [8,31; NE]	4/25 (16,0)	NE [8,48; NE]	1,01 [0,31; 3,35] 0,978
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,270)					
Mutiert	1/5 (20,0)	NE [5,32; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,79; NE]	0,45 [0,04; 5,02] 0,508
Unmutiert	11/38 (28,9)	16,8 [8,31; NE]	6/30 (20,0)	19,8 [8,48; NE]	1,36 [0,45; 4,12] 0,591
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,798)					
Ja	7/24 (29,2)	16,8 [8,31; NE]	4/15 (26,7)	19,8 [2,79; NE]	1,05 [0,24; 4,65] 0,923
Nein	2/8 (25,0)	NE [2,76; NE]	3/16 (18,8)	NE [4,83; NE]	1,17 [0,19; 7,17] 0,863
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,659)					
Ja	6/14 (42,9)	19,2 [2,56; NE]	2/15 (13,3)	NE [2,79; NE]	1,03 [0,16; 6,50] 0,977
Nein	8/29 (27,6)	16,8 [5,32; NE]	5/25 (20,0)	19,8 [5,36; NE]	1,57 [0,46; 5,37] 0,482

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwef10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 108: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,187)					
< 65 Jahre	5/25 (20,0)	NE [13,90; NE]	3/13 (23,1)	11,2 [1,64; NE]	0,21 [0,03; 1,40] 0,084
≥ 65 Jahre	10/32 (31,3)	24,6 [6,34; NE]	5/38 (13,2)	NE [10,94; NE]	1,15 [0,38; 3,46] 0,809
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,270)					
Männlich	6/40 (15,0)	24,6 [16,56; NE]	5/37 (13,5)	NE [11,24; NE]	0,37 [0,09; 1,44] 0,137
Weiblich	9/17 (52,9)	11,4 [5,52; NE]	3/14 (21,4)	NE [2,76; NE]	1,45 [0,39; 5,43] 0,576
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,168)					
Asien	4/12 (33,3)	NE [5,59; NE]	4/10 (40,0)	NE [1,64; NE]	0,21 [0,04; 1,29] 0,070
Europa	8/35 (22,9)	24,6 [5,55; NE]	2/25 (8,0)	NE [11,24; NE]	2,06 [0,42; 10,15] 0,368
Nordamerika	3/10 (30,0)	NE [6,34; NE]	2/16 (12,5)	10,9 [2,76; NE]	0,39 [0,05; 3,26] 0,378
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,511)					
CLL	14/51 (27,5)	24,6 [11,63; NE]	7/44 (15,9)	NE [10,94; NE]	0,83 [0,32; 2,15] 0,702
SLL	1/6 (16,7)	NE [11,17; NE]	1/7 (14,3)	NE [1,64; NE]	0,40 [0,02; 7,57] 0,531
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,718)					
0-II	9/35 (25,7)	24,6 [8,18; NE]	6/30 (20,0)	11,2 [10,94; NE]	0,84 [0,28; 2,49] 0,760
III-IV	6/21 (28,6)	NE [13,90; NE]	2/20 (10,0)	NE [2,79; NE]	0,73 [0,13; 4,12] 0,722
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,204)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
0	7/26 (26,9)	NE [5,55; NE]	5/22 (22,7)	11,2 [5,55; NE]	0,43 [0,13; 1,48] 0,161
1	7/22 (31,8)	16,6 [11,17; NE]	3/28 (10,7)	NE [10,94; NE]	1,45 [0,34; 6,09] 0,612
2	1/9 (11,1)	NE [5,59; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,997)					
1	8/19 (42,1)	18,1 [5,55; NE]	5/22 (22,7)	10,9 [2,79; NE]	0,65 [0,18; 2,31] 0,508
2	6/20 (30,0)	NE [11,17; NE]	2/12 (16,7)	11,2 [2,79; NE]	0,62 [0,10; 3,83] 0,606
3	1/12 (8,3)	NE [5,52; NE]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
Ja	15/53 (28,3)	24,6 [11,17; NE]	6/45 (13,3)	NE [10,94; NE]	1,07 [0,40; 2,85] 0,899
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [2,79; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,031
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,450)					
Krankheitsprogress	7/40 (17,5)	24,6 [16,56; NE]	5/32 (15,6)	NE [10,94; NE]	0,58 [0,16; 2,03] 0,385
Toxizität	7/12 (58,3)	11,2 [5,32; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,169
Andere	1/5 (20,0)	NE [8,28; NE]	3/4 (75,0)	4,2 [2,76; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,070
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,747)					
< 5 cm	9/34 (26,5)	NE [11,63; NE]	4/23 (17,4)	NE [5,55; NE]	0,63 [0,18; 2,26] 0,479

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≥ 5 cm	6/21 (28,6)	24,6 [5,59; NE]	4/23 (17,4)	NE [2,79; NE]	0,79 [0,21; 3,02] 0,736
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,479)					
Ja	6/19 (31,6)	24,6 [5,55; NE]	2/15 (13,3)	10,9 [2,79; NE]	0,36 [0,06; 2,21] 0,230
Nein	9/35 (25,7)	NE [8,28; NE]	6/33 (18,2)	NE [11,24; NE]	0,79 [0,27; 2,29] 0,666
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,595)					
Ja	2/9 (22,2)	NE [8,18; NE]	1/15 (6,7)	NE [2,79; NE]	2,05 [0,18; 23,05] 0,551
Nein	11/35 (31,4)	16,6 [6,34; NE]	4/25 (16,0)	11,2 [10,94; NE]	0,93 [0,28; 3,08] 0,898
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,069)					
Mutiert	1/5 (20,0)	NE [5,32; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,76; NE]	0,44 [0,04; 5,13] 0,502
Unmutiert	11/38 (28,9)	16,6 [8,18; NE]	3/30 (10,0)	NE [10,94; NE]	1,88 [0,50; 7,11] 0,348
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,883)					
Ja	3/14 (21,4)	24,6 [5,55; NE]	1/15 (6,7)	NE [2,79; NE]	0,63 [0,06; 7,00] 0,662
Nein	9/29 (31,0)	16,6 [8,18; NE]	4/25 (16,0)	11,2 [10,94; NE]	1,01 [0,29; 3,51] 0,992
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwpf10p_sub_itta_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 109: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,255)					
< 65 Jahre	5/25 (20,0)	NE [11,63; NE]	6/13 (46,2)	8,1 [1,64; NE]	0,12 [0,02; 0,66] 0,006
≥ 65 Jahre	13/32 (40,6)	13,8 [5,55; NE]	14/38 (36,8)	5,6 [2,86; NE]	0,41 [0,17; 0,98] 0,042
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,450)					
Männlich	8/40 (20,0)	24,6 [13,77; NE]	13/37 (35,1)	5,6 [2,79; NE]	0,29 [0,11; 0,80] 0,012
Weiblich	10/17 (58,8)	12,6 [5,55; NE]	7/14 (50,0)	4,9 [2,79; NE]	0,45 [0,16; 1,27] 0,109
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,319)					
Asien	5/12 (41,7)	NE [2,79; NE]	5/10 (50,0)	5,2 [1,64; NE]	0,40 [0,10; 1,69] 0,196
Europa	10/35 (28,6)	13,9 [11,17; NE]	9/25 (36,0)	11,2 [2,86; NE]	0,51 [0,20; 1,34] 0,158
Nordamerika	3/10 (30,0)	NE [6,34; NE]	6/16 (37,5)	5,0 [2,69; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,578)					
CLL	16/51 (31,4)	24,6 [11,63; NE]	19/44 (43,2)	5,4 [2,86; 11,24]	0,34 [0,16; 0,70] 0,002
SLL	2/6 (33,3)	NE [2,83; NE]	1/7 (14,3)	NE [1,64; NE]	1,03 [0,09; 12,04] 0,981
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,986)					
0-II	10/35 (28,6)	24,6 [11,17; NE]	14/30 (46,7)	5,6 [2,79; NE]	0,34 [0,14; 0,84] 0,016
III-IV	8/21 (38,1)	NE [6,34; NE]	5/20 (25,0)	5,6 [2,79; NE]	0,46 [0,14; 1,57] 0,182
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,272)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	8/26 (30,8)	NE [5,55; NE]	12/22 (54,5)	5,0 [2,86; 5,55]	0,28 [0,10; 0,78] 0,013
1	9/22 (40,9)	13,9 [11,17; NE]	8/28 (28,6)	NE [2,79; NE]	0,60 [0,22; 1,67] 0,322
2	1/9 (11,1)	NE [2,79; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,662)					
1	7/19 (36,8)	24,6 [2,79; NE]	11/22 (50,0)	4,8 [2,79; 5,39]	0,39 [0,13; 1,20] 0,080
2	8/20 (40,0)	13,9 [6,34; NE]	4/12 (33,3)	11,2 [2,79; NE]	0,47 [0,11; 1,95] 0,301
3	3/12 (25,0)	NE [5,52; NE]	4/11 (36,4)	NE [2,63; NE]	0,47 [0,10; 2,29] 0,340
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,530)					
Ja	16/53 (30,2)	24,6 [11,63; NE]	17/45 (37,8)	5,6 [2,86; NE]	0,39 [0,18; 0,81] 0,009
Nein	2/4 (50,0)	NE [2,83; NE]	3/6 (50,0)	4,2 [2,69; NE]	0,19 [0,02; 1,89] 0,118
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,762)					
Krankheitsprogress	8/40 (20,0)	24,6 [13,77; NE]	11/32 (34,4)	11,2 [2,79; NE]	0,31 [0,11; 0,86] 0,020
Toxizität	8/12 (66,7)	13,7 [2,79; NE]	5/12 (41,7)	5,6 [2,63; NE]	0,36 [0,09; 1,42] 0,143
Andere	2/5 (40,0)	NE [2,76; NE]	4/4 (100,0)	3,9 [2,79; NE]	0,50 [0,08; 3,05] 0,446
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,760)					
< 5 cm	13/34 (38,2)	13,9 [6,34; NE]	10/23 (43,5)	5,4 [2,79; NE]	0,32 [0,12; 0,86] 0,017

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	24,6 [5,55; NE]	7/23 (30,4)	11,2 [4,83; NE]	0,39 [0,11; 1,36] 0,129
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,312)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [5,55; NE]	7/18 (38,9)	5,6 [2,79; NE]	0,27 [0,07; 1,08] 0,049
> 3,5 mg/L	15/39 (38,5)	13,8 [8,31; NE]	13/33 (39,4)	5,6 [2,79; NE]	0,36 [0,15; 0,87] 0,017
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,964)					
Ja	6/19 (31,6)	24,6 [5,55; NE]	3/15 (20,0)	NE [2,76; NE]	0,33 [0,07; 1,50] 0,132
Nein	12/35 (34,3)	13,9 [11,17; NE]	17/33 (51,5)	5,4 [2,86; 11,24]	0,34 [0,15; 0,78] 0,008
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,671)					
Ja	2/9 (22,2)	NE [2,76; NE]	6/15 (40,0)	5,6 [2,69; NE]	0,36 [0,07; 1,92] 0,219
Nein	13/35 (37,1)	13,9 [6,34; NE]	10/25 (40,0)	5,0 [2,79; NE]	0,36 [0,14; 0,93] 0,027
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,491)					
Mutiert	3/5 (60,0)	13,8 [2,79; NE]	5/11 (45,5)	2,9 [2,79; NE]	0,58 [0,11; 3,04] 0,466
Unmutiert	11/38 (28,9)	13,9 [8,31; NE]	11/30 (36,7)	5,6 [2,79; NE]	0,37 [0,15; 0,89] 0,022
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,908)					
Ja	7/24 (29,2)	24,6 [6,34; NE]	5/15 (33,3)	5,5 [2,76; NE]	0,27 [0,08; 0,92] 0,026
Nein	2/8 (25,0)	NE [2,76; NE]	7/16 (43,8)	5,0 [2,69; NE]	0,72 [0,15; 3,52] 0,673
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,800)					
Ja	3/14 (21,4)	24,6 [5,55; NE]	3/15 (20,0)	NE [2,79; NE]	0,42 [0,06; 3,01] 0,349
Nein	11/29 (37,9)	13,8 [8,31; NE]	12/25 (48,0)	5,4 [2,79; 11,24]	0,32 [0,13; 0,83] 0,014

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwrf10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 110: Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,285)					
< 65 Jahre	7/25 (28,0)	NE [8,31; NE]	7/13 (53,8)	5,6 [1,64; NE]	0,15 [0,04; 0,62] 0,003
≥ 65 Jahre	13/32 (40,6)	13,8 [5,55; NE]	13/38 (34,2)	8,3 [4,83; NE]	0,48 [0,21; 1,11] 0,083
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,335)					
Asien	6/12 (50,0)	13,9 [5,36; NE]	6/10 (60,0)	5,1 [1,64; NE]	0,32 [0,09; 1,20] 0,082
Europa	12/35 (34,3)	13,8 [5,55; 24,64]	10/25 (40,0)	9,0 [2,79; NE]	0,62 [0,25; 1,56] 0,311
Nordamerika	2/10 (20,0)	NE [8,31; NE]	4/16 (25,0)	8,3 [2,69; NE]	0,27 [0,04; 1,73] 0,153
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,629)					
CLL	18/51 (35,3)	13,9 [8,31; NE]	18/44 (40,9)	8,3 [4,83; 11,24]	0,43 [0,22; 0,87] 0,017
SLL	2/6 (33,3)	NE [5,55; NE]	2/7 (28,6)	5,6 [1,64; NE]	0,45 [0,06; 3,31] 0,420
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,972)					
0-II	10/35 (28,6)	24,6 [5,55; NE]	13/30 (43,3)	8,3 [4,70; NE]	0,39 [0,16; 0,95] 0,034
III-IV	10/21 (47,6)	13,9 [8,31; NE]	6/20 (30,0)	5,6 [2,79; NE]	0,36 [0,11; 1,14] 0,071
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,568)					
1	8/19 (42,1)	16,8 [5,59; NE]	8/22 (36,4)	8,3 [2,79; NE]	0,39 [0,13; 1,17] 0,087
2	8/20 (40,0)	13,9 [5,55; NE]	6/12 (50,0)	5,6 [2,79; NE]	0,22 [0,05; 0,91] 0,022
3	4/12 (33,3)	13,8 [2,76; NE]	4/11 (36,4)	19,8 [2,63; NE]	1,14 [0,24; 5,39] 0,863

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/6 (33,3)	5,6 [5,55; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,090
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,087)					
Ja	19/53 (35,8)	13,9 [8,31; NE]	17/45 (37,8)	8,3 [4,83; NE]	0,47 [0,23; 0,92] 0,026
Nein	1/4 (25,0)	NE [5,36; NE]	3/6 (50,0)	4,2 [2,69; NE]	0,19 [0,02; 1,89] 0,118
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,130)					
Krankheitsprogress	12/40 (30,0)	13,8 [8,31; NE]	10/32 (31,3)	9,0 [5,59; NE]	0,63 [0,26; 1,54] 0,310
Toxizität	7/12 (58,3)	13,9 [2,79; NE]	5/12 (41,7)	4,8 [2,63; NE]	0,31 [0,08; 1,24] 0,078
Andere	1/5 (20,0)	NE [8,28; NE]	4/4 (100,0)	3,9 [2,79; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,010
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,314)					
< 5 cm	10/34 (29,4)	NE [8,31; NE]	9/23 (39,1)	8,3 [2,79; NE]	0,32 [0,12; 0,84] 0,017
≥ 5 cm	9/21 (42,9)	13,6 [5,55; NE]	10/23 (43,5)	6,5 [2,79; NE]	0,52 [0,19; 1,44] 0,201
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,540)					
≤ 3,5 mg/L	4/16 (25,0)	NE [5,55; NE]	7/18 (38,9)	9,0 [4,70; NE]	0,31 [0,09; 1,13] 0,063
> 3,5 mg/L	16/39 (41,0)	13,8 [8,28; 24,64]	13/33 (39,4)	6,5 [2,79; 11,24]	0,39 [0,17; 0,90] 0,023
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,417)					
Ja	8/19 (42,1)	16,8 [5,55; NE]	3/15 (20,0)	9,0 [2,76; NE]	0,57 [0,14; 2,25] 0,418
Nein	12/35 (34,3)	13,9 [8,28; NE]	17/33 (51,5)	5,6 [4,70; 8,31]	0,31 [0,14; 0,69] 0,003
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,487)					
Ja	3/9 (33,3)	13,8 [8,28; NE]	8/15 (53,3)	8,3 [2,69; NE]	0,41 [0,10; 1,69] 0,207

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Nein	13/35 (37,1)	16,8 [5,55; NE]	7/25 (28,0)	11,2 [4,83; NE]	0,75 [0,28; 1,96] 0,558
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,853)					
Mutiert	2/5 (40,0)	NE [5,32; NE]	2/11 (18,2)	NE [2,79; NE]	0,36 [0,03; 4,01] 0,383
Unmutiert	12/38 (31,6)	16,8 [5,55; NE]	13/30 (43,3)	8,3 [2,79; NE]	0,55 [0,24; 1,28] 0,161
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,808)					
Ja	7/24 (29,2)	24,6 [13,77; NE]	7/15 (46,7)	7,4 [2,76; NE]	0,24 [0,07; 0,84] 0,018
Nein	2/8 (25,0)	NE [5,32; NE]	7/16 (43,8)	5,0 [2,69; NE]	0,31 [0,06; 1,58] 0,137
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,730)					
Ja	6/14 (42,9)	16,8 [5,49; NE]	4/15 (26,7)	8,3 [2,79; NE]	0,20 [0,03; 1,22] 0,063
Nein	9/29 (31,0)	13,8 [8,28; NE]	10/25 (40,0)	8,3 [2,79; NE]	0,54 [0,21; 1,41] 0,205
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fwsf10p_sub_itta_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 111: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,726)					
< 65 Jahre	23/25 (92,0)	0,3 [0,26; 0,69]	13/13 (100,0)	0,1 [0,03; 0,69]	0,50 [0,24; 1,04] 0,042
≥ 65 Jahre	32/33 (97,0)	1,1 [0,49; 2,04]	39/40 (97,5)	0,1 [0,03; 0,46]	0,40 [0,24; 0,66] <0,001
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,726)					
Männlich	37/40 (92,5)	0,6 [0,26; 1,81]	38/39 (97,4)	0,1 [0,03; 0,49]	0,42 [0,26; 0,70] <0,001
Weiblich	18/18 (100,0)	0,7 [0,26; 1,87]	14/14 (100,0)	0,2 [0,03; 0,49]	0,35 [0,16; 0,79] 0,009
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
Asien	12/12 (100,0)	0,3 [0,07; 4,37]	10/10 (100,0)	0,1 [0,03; 0,92]	0,45 [0,18; 1,14] 0,097
Europa	33/36 (91,7)	1,1 [0,49; 2,43]	26/27 (96,3)	0,4 [0,03; 0,72]	0,42 [0,24; 0,74] 0,002
Nordamerika	10/10 (100,0)	0,3 [0,03; 0,53]	16/16 (100,0)	0,0 [0,03; 0,13]	0,47 [0,17; 1,32] 0,164
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,738)					
CLL	49/52 (94,2)	0,6 [0,26; 1,81]	45/46 (97,8)	0,1 [0,03; 0,49]	0,43 [0,28; 0,68] <0,001
SLL	6/6 (100,0)	0,7 [0,03; NE]	7/7 (100,0)	0,0 [0,03; 0,36]	0,53 [0,15; 1,87] 0,358
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,285)					
0-II	35/36 (97,2)	0,7 [0,26; 1,15]	30/31 (96,8)	0,2 [0,03; 0,49]	0,51 [0,30; 0,85] 0,011
III-IV	19/21 (90,5)	0,5 [0,26; 2,43]	21/21 (100,0)	0,1 [0,03; 0,16]	0,35 [0,17; 0,71] 0,003
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,199)					
0	25/27 (92,6)	1,9 [0,53; 3,78]	22/22 (100,0)	0,2 [0,03; 0,95]	0,27 [0,13; 0,56] <0,001

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
1	21/22 (95,5)	0,3 [0,26; 0,76]	27/28 (96,4)	0,0 [0,03; 0,46]	0,61 [0,33; 1,12] 0,106
2	9/9 (100,0)	0,3 [0,07; 4,70]	3/3 (100,0)	0,5 [0,07; NE]	0,91 [0,21; 3,85] 0,912
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,820)					
1	19/20 (95,0)	0,9 [0,26; 2,04]	22/23 (95,7)	0,0 [0,03; 0,26]	0,30 [0,14; 0,64] 0,002
2	19/20 (95,0)	0,5 [0,26; 0,72]	13/13 (100,0)	0,2 [0,03; 0,49]	0,64 [0,29; 1,42] 0,262
3	12/12 (100,0)	2,1 [0,26; 3,88]	11/11 (100,0)	0,7 [0,03; 0,92]	0,25 [0,08; 0,76] 0,008
≥ 4	5/6 (83,3)	0,3 [0,07; NE]	6/6 (100,0)	0,0 [0,03; NE]	0,43 [0,11; 1,65] 0,193
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,133)					
Ja	51/54 (94,4)	0,7 [0,30; 1,15]	47/47 (100,0)	0,2 [0,03; 0,46]	0,38 [0,24; 0,60] <0,001
Nein	4/4 (100,0)	0,3 [0,03; NE]	5/6 (83,3)	0,1 [0,03; NE]	0,81 [0,19; 3,37] 0,782
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,454)					
Krankheitsprogress	38/40 (95,0)	0,7 [0,30; 1,81]	32/33 (97,0)	0,1 [0,03; 0,36]	0,42 [0,25; 0,70] 0,001
Toxizität	12/12 (100,0)	0,4 [0,26; 1,87]	13/13 (100,0)	0,5 [0,03; 0,95]	0,72 [0,30; 1,72] 0,390
Andere	5/6 (83,3)	1,1 [0,03; NE]	4/4 (100,0)	0,2 [0,10; NE]	0,54 [0,11; 2,72] 0,449
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,560)					
< 5 cm	34/35 (97,1)	0,6 [0,26; 1,81]	22/23 (95,7)	0,1 [0,03; 0,69]	0,56 [0,32; 0,99] 0,046
≥ 5 cm	19/21 (90,5)	0,7 [0,26; 1,87]	25/25 (100,0)	0,2 [0,03; 0,49]	0,38 [0,19; 0,77] 0,006
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,474)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≤ 3,5 mg/L	15/16 (93,8)	0,8 [0,26; 4,73]	17/18 (94,4)	0,1 [0,03; 0,69]	0,48 [0,22; 1,05] 0,081
> 3,5 mg/L	39/40 (97,5)	0,5 [0,26; 1,08]	35/35 (100,0)	0,2 [0,03; 0,46]	0,46 [0,28; 0,75] 0,001
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,139)					
Ja	18/19 (94,7)	0,6 [0,26; 1,87]	15/15 (100,0)	0,1 [0,03; 0,16]	0,29 [0,13; 0,62] <0,001
Nein	33/35 (94,3)	0,5 [0,26; 0,92]	33/34 (97,1)	0,2 [0,03; 0,49]	0,54 [0,32; 0,90] 0,016
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,674)					
Ja	7/9 (77,8)	2,5 [0,26; 4,63]	14/15 (93,3)	0,5 [0,03; 0,95]	0,51 [0,20; 1,30] 0,152
Nein	34/35 (97,1)	0,7 [0,26; 1,15]	26/26 (100,0)	0,1 [0,03; 0,30]	0,32 [0,18; 0,57] <0,001
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,933)					
Mutiert	5/5 (100,0)	2,5 [0,03; NE]	11/11 (100,0)	0,2 [0,03; 0,92]	0,38 [0,10; 1,41] 0,122
Unmutiert	35/38 (92,1)	0,7 [0,26; 1,15]	30/31 (96,8)	0,1 [0,03; 0,49]	0,42 [0,25; 0,72] 0,002
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,073)					
Ja	21/24 (87,5)	0,6 [0,26; 1,87]	14/15 (93,3)	0,4 [0,03; 0,92]	0,60 [0,29; 1,24] 0,143
Nein	9/9 (100,0)	2,0 [0,16; 4,63]	16/16 (100,0)	0,0 [0,03; 0,46]	0,16 [0,05; 0,56] 0,001
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,326)					
Ja	13/14 (92,9)	0,6 [0,13; 3,78]	15/15 (100,0)	0,0 [0,03; 0,16]	0,30 [0,13; 0,72] 0,006
Nein	28/30 (93,3)	0,8 [0,26; 1,87]	25/26 (96,2)	0,2 [0,03; 0,49]	0,46 [0,25; 0,84] 0,009

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreichbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tte_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 112: Subgruppen für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,262)					
< 65 Jahre	10/25 (40,0)	NE [12,55; NE]	3/13 (23,1)	NE [1,35; NE]	1,02 [0,27; 3,88] 0,977
≥ 65 Jahre	13/33 (39,4)	NE [10,61; NE]	20/40 (50,0)	9,5 [4,86; 20,53]	0,41 [0,20; 0,85] 0,014
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,249)					
Männlich	15/40 (37,5)	NE [12,55; NE]	19/39 (48,7)	10,4 [3,78; NE]	0,40 [0,19; 0,83] 0,011
Weiblich	8/18 (44,4)	15,8 [8,57; NE]	4/14 (28,6)	9,5 [5,16; NE]	0,65 [0,17; 2,51] 0,528
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,129)					
Asien	2/12 (16,7)	NE [15,21; NE]	4/10 (40,0)	6,0 [0,95; NE]	0,15 [0,02; 1,50] 0,072
Europa	16/36 (44,4)	15,8 [11,96; NE]	14/27 (51,9)	10,4 [4,63; NE]	0,58 [0,27; 1,21] 0,140
Nordamerika	5/10 (50,0)	NE [0,46; NE]	5/16 (31,3)	20,5 [8,84; NE]	0,85 [0,23; 3,20] 0,814
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,078)					
CLL	22/52 (42,3)	16,2 [12,55; NE]	19/46 (41,3)	10,4 [8,84; NE]	0,58 [0,31; 1,10] 0,093
SLL	1/6 (16,7)	NE [1,61; NE]	4/7 (57,1)	6,0 [0,99; NE]	0,11 [0,01; 1,02] 0,021
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,261)					
0-II	13/36 (36,1)	NE [14,82; NE]	10/31 (32,3)	NE [8,84; NE]	0,63 [0,26; 1,53] 0,309
III-IV	9/21 (42,9)	15,8 [8,31; NE]	12/21 (57,1)	5,6 [1,64; NE]	0,35 [0,13; 0,93] 0,030
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,150)					
0	10/27 (37,0)	NE [14,36; NE]	10/22 (45,5)	12,1 [4,86; NE]	0,30 [0,11; 0,80] 0,012

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
1	9/22 (40,9)	NE [8,31; NE]	10/28 (35,7)	9,5 [6,01; NE]	0,85 [0,33; 2,19] 0,730
2	4/9 (44,4)	NE [1,08; NE]	3/3 (100,0)	2,0 [1,87; NE]	0,26 [0,04; 1,72] 0,140
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,221)					
1	6/20 (30,0)	NE [14,82; NE]	9/23 (39,1)	13,6 [4,86; NE]	0,46 [0,16; 1,35] 0,148
2	9/20 (45,0)	NE [10,51; NE]	7/13 (53,8)	10,4 [3,78; NE]	0,40 [0,13; 1,26] 0,107
3	6/12 (50,0)	16,2 [1,61; NE]	3/11 (27,3)	NE [2,00; NE]	1,11 [0,26; 4,65] 0,891
≥ 4	2/6 (33,3)	15,2 [13,60; NE]	4/6 (66,7)	1,6 [1,35; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,029
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,806)					
Ja	21/54 (38,9)	NE [14,36; NE]	21/47 (44,7)	10,4 [6,01; 20,53]	0,49 [0,26; 0,93] 0,027
Nein	2/4 (50,0)	NE [8,57; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,46; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,147
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,523)					
Krankheitsprogress	16/40 (40,0)	NE [11,96; NE]	14/33 (42,4)	12,1 [6,01; NE]	0,60 [0,29; 1,25] 0,170
Toxizität	5/12 (41,7)	NE [1,08; NE]	5/13 (38,5)	13,6 [2,00; NE]	0,47 [0,12; 1,86] 0,271
Andere	2/6 (33,3)	NE [14,82; NE]	2/4 (50,0)	NE [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,235)					
< 5 cm	17/35 (48,6)	15,2 [11,96; NE]	9/23 (39,1)	9,5 [6,01; NE]	0,57 [0,24; 1,35] 0,198
≥ 5 cm	6/21 (28,6)	NE [8,87; NE]	13/25 (52,0)	10,4 [2,00; NE]	0,38 [0,14; 1,03] 0,048
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,917)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≤ 3,5 mg/L	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	0,42 [0,04; 3,93] 0,440
> 3,5 mg/L	21/40 (52,5)	14,8 [8,87; NE]	21/35 (60,0)	8,8 [3,78; 13,57]	0,54 [0,29; 1,01] 0,050
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,634)					
Ja	9/19 (47,4)	15,8 [11,96; NE]	6/15 (40,0)	8,8 [1,35; NE]	0,54 [0,18; 1,67] 0,282
Nein	11/35 (31,4)	NE [15,21; NE]	14/34 (41,2)	12,1 [9,46; NE]	0,39 [0,17; 0,89] 0,022
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,624)					
Ja	2/9 (22,2)	NE [0,26; NE]	6/15 (40,0)	13,6 [1,64; NE]	0,42 [0,08; 2,14] 0,282
Nein	16/35 (45,7)	16,2 [11,96; NE]	12/26 (46,2)	9,5 [4,86; NE]	0,49 [0,22; 1,09] 0,075
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,132)					
Mutiert	1/5 (20,0)	NE [10,61; NE]	6/11 (54,5)	4,9 [1,64; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,060
Unmutiert	17/38 (44,7)	16,2 [11,96; NE]	12/31 (38,7)	13,6 [8,84; NE]	0,73 [0,34; 1,57] 0,426
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,295)					
Ja	7/24 (29,2)	NE [14,36; NE]	7/15 (46,7)	12,1 [2,00; NE]	0,29 [0,08; 1,01] 0,040
Nein	5/9 (55,6)	16,2 [1,61; NE]	4/16 (25,0)	NE [4,63; NE]	0,69 [0,14; 3,34] 0,646
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,603)					
Ja	7/14 (50,0)	15,8 [1,68; NE]	6/15 (40,0)	9,5 [2,00; NE]	0,69 [0,21; 2,32] 0,549
Nein	11/30 (36,7)	NE [10,61; NE]	13/26 (50,0)	12,1 [3,78; 20,53]	0,43 [0,19; 0,99] 0,043

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_sae_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 113: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,332)					
< 65 Jahre	11/25 (44,0)	22,1 [8,28; NE]	8/13 (61,5)	3,3 [1,45; NE]	0,47 [0,18; 1,23] 0,117
≥ 65 Jahre	22/33 (66,7)	8,3 [3,71; 11,07]	29/40 (72,5)	3,7 [1,81; 7,85]	0,65 [0,37; 1,13] 0,123
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,434)					
Männlich	21/40 (52,5)	13,6 [8,28; NE]	27/39 (69,2)	3,7 [1,87; 10,25]	0,41 [0,22; 0,74] 0,003
Weiblich	12/18 (66,7)	4,5 [1,64; NE]	10/14 (71,4)	4,6 [0,95; 11,17]	0,65 [0,27; 1,57] 0,327
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,536)					
0-II	19/36 (52,8)	14,4 [3,88; NE]	20/31 (64,5)	4,9 [2,50; 11,17]	0,56 [0,29; 1,08] 0,077
III-IV	13/21 (61,9)	8,3 [2,43; NE]	16/21 (76,2)	1,7 [0,95; 5,95]	0,48 [0,22; 1,05] 0,058
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,064)					
0	12/27 (44,4)	22,1 [8,57; NE]	17/22 (77,3)	2,9 [1,41; 10,25]	0,31 [0,14; 0,67] 0,002
1	15/22 (68,2)	8,3 [0,95; 11,79]	17/28 (60,7)	4,5 [2,04; 11,17]	0,90 [0,44; 1,86] 0,756
2	6/9 (66,7)	4,7 [0,13; NE]	3/3 (100,0)	1,9 [0,92; NE]	0,48 [0,09; 2,62] 0,387
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,593)					
1	11/20 (55,0)	4,7 [1,64; NE]	17/23 (73,9)	2,5 [1,35; 13,57]	0,57 [0,26; 1,23] 0,145
2	11/20 (55,0)	11,8 [4,50; NE]	10/13 (76,9)	4,9 [1,81; NE]	0,38 [0,15; 0,99] 0,040
3	8/12 (66,7)	8,3 [0,26; NE]	6/11 (54,5)	7,9 [0,92; NE]	0,81 [0,26; 2,50] 0,700

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≥ 4	3/6 (50,0)	13,6 [1,87; NE]	4/6 (66,7)	4,5 [0,03; NE]	0,19 [0,02; 1,68] 0,094
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,783)					
Ja	31/54 (57,4)	11,1 [4,63; 22,11]	34/47 (72,3)	3,3 [1,87; 7,85]	0,51 [0,31; 0,85] 0,008
Nein	2/4 (50,0)	NE [2,43; NE]	3/6 (50,0)	5,0 [0,46; NE]	0,49 [0,04; 5,42] 0,549
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,134)					
Krankheitsprogress	24/40 (60,0)	8,3 [3,71; 22,11]	23/33 (69,7)	3,7 [1,87; 11,17]	0,62 [0,35; 1,12] 0,106
Toxizität	7/12 (58,3)	13,4 [0,59; NE]	8/13 (61,5)	4,5 [1,81; NE]	0,45 [0,15; 1,37] 0,152
Andere	2/6 (33,3)	NE [1,87; NE]	4/4 (100,0)	1,4 [0,95; NE]	0,18 [0,03; 1,09] 0,036
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,489)					
< 5 cm	22/35 (62,9)	10,6 [3,88; NE]	15/23 (65,2)	5,9 [1,48; 11,17]	0,57 [0,28; 1,15] 0,110
≥ 5 cm	11/21 (52,4)	15,8 [2,46; NE]	19/25 (76,0)	3,7 [1,38; 10,25]	0,41 [0,19; 0,90] 0,021
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,671)					
Ja	12/19 (63,2)	13,6 [1,87; NE]	9/15 (60,0)	2,4 [0,92; NE]	0,49 [0,18; 1,31] 0,146
Nein	18/35 (51,4)	11,1 [4,63; NE]	25/34 (73,5)	4,1 [1,64; 10,25]	0,40 [0,21; 0,76] 0,004
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,338)					
Ja	3/9 (33,3)	NE [0,26; NE]	9/15 (60,0)	13,6 [1,64; NE]	0,36 [0,09; 1,35] 0,115
Nein	24/35 (68,6)	8,6 [3,71; 15,80]	18/26 (69,2)	3,7 [1,38; 11,17]	0,63 [0,33; 1,18] 0,145
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,255)					
Mutiert	3/5 (60,0)	11,0 [0,26; NE]	8/11 (72,7)	1,6 [0,92; NE]	0,23 [0,03; 1,88] 0,137

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Unmutiert	24/38 (63,2)	8,6 [3,71; 15,80]	19/31 (61,3)	7,9 [2,43; 13,57]	0,76 [0,41; 1,42] 0,389
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,282)					
Ja	12/24 (50,0)	15,8 [8,57; NE]	10/15 (66,7)	3,7 [0,95; NE]	0,39 [0,15; 1,00] 0,041
Nein	7/9 (77,8)	2,6 [0,26; NE]	9/16 (56,3)	2,5 [1,41; NE]	1,19 [0,44; 3,26] 0,728
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,910)					
Ja	9/14 (64,3)	14,0 [1,87; NE]	9/15 (60,0)	3,7 [0,92; NE]	0,54 [0,19; 1,48] 0,221
Nein	18/30 (60,0)	8,3 [2,96; 22,11]	18/26 (69,2)	4,5 [2,04; 12,06]	0,62 [0,32; 1,22] 0,162
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aegr3_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 114: Subgruppen für Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,706)					
< 65 Jahre	5/25 (20,0)	NE [17,87; NE]	3/13 (23,1)	NE [3,02; NE]	0,41 [0,09; 1,88] 0,241
≥ 65 Jahre	7/33 (21,2)	NE [18,17; NE]	17/40 (42,5)	16,4 [5,95; NE]	0,29 [0,12; 0,71] 0,004
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,369)					
Männlich	9/40 (22,5)	NE [18,17; NE]	12/39 (30,8)	NE [9,03; NE]	0,39 [0,16; 0,97] 0,036
Weiblich	3/18 (16,7)	NE [17,02; NE]	8/14 (57,1)	8,8 [4,96; NE]	0,15 [0,04; 0,60] 0,002
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,459)					
Asien	2/12 (16,7)	NE [6,47; NE]	1/10 (10,0)	NE [5,75; NE]	0,94 [0,08; 11,17] 0,962
Europa	9/36 (25,0)	NE [17,87; NE]	13/27 (48,1)	11,5 [5,16; NE]	0,32 [0,13; 0,76] 0,007
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [18,17; NE]	6/16 (37,5)	9,0 [4,63; NE]	0,13 [0,01; 1,13] 0,034
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,730)					
CLL	11/52 (21,2)	NE [22,67; NE]	19/46 (41,3)	11,5 [7,59; NE]	0,27 [0,13; 0,59] <0,001
SLL	1/6 (16,7)	NE [2,14; NE]	1/7 (14,3)	NE [0,49; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,386)					
0-II	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	14/31 (45,2)	11,5 [7,59; NE]	0,19 [0,07; 0,55] <0,001
III-IV	6/21 (28,6)	22,7 [17,02; NE]	6/21 (28,6)	NE [2,00; NE]	0,40 [0,11; 1,45] 0,150
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,191)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	4/27 (14,8)	NE [18,17; NE]	8/22 (36,4)	11,5 [7,59; NE]	0,22 [0,06; 0,78] 0,012
1	6/22 (27,3)	22,7 [17,87; NE]	9/28 (32,1)	20,2 [5,16; NE]	0,43 [0,14; 1,32] 0,129
2	2/9 (22,2)	NE [5,26; NE]	3/3 (100,0)	2,0 [1,91; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,864)					
1	5/20 (25,0)	NE [17,02; NE]	10/23 (43,5)	9,0 [4,04; NE]	0,31 [0,11; 0,94] 0,029
2	3/20 (15,0)	NE [18,17; NE]	4/13 (30,8)	11,5 [5,95; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
3	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	4/11 (36,4)	16,4 [2,00; NE]	0,21 [0,02; 2,16] 0,162
≥ 4	3/6 (50,0)	15,0 [0,16; NE]	2/6 (33,3)	NE [1,35; NE]	1,14 [0,16; 8,10] 0,899
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
Ja	12/54 (22,2)	NE [22,67; NE]	19/47 (40,4)	16,4 [7,59; NE]	0,31 [0,15; 0,65] 0,001
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,75; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,248
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Krankheitsprogress	9/40 (22,5)	NE [18,17; NE]	13/33 (39,4)	16,4 [8,77; NE]	0,36 [0,15; 0,86] 0,017
Toxizität	3/12 (25,0)	22,7 [17,02; NE]	4/13 (30,8)	NE [2,83; NE]	0,34 [0,06; 2,00] 0,215
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/4 (50,0)	NE [4,96; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,027
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,456)					
< 5 cm	8/35 (22,9)	NE [18,17; NE]	12/23 (52,2)	9,0 [4,63; 20,24]	0,18 [0,07; 0,47] <0,001

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≥ 5 cm	4/21 (19,0)	NE [17,02; NE]	7/25 (28,0)	NE [5,95; NE]	0,45 [0,13; 1,59] 0,206
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,186)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [17,87; NE]	9/18 (50,0)	5,7 [3,02; NE]	0,24 [0,06; 0,93] 0,026
> 3,5 mg/L	9/40 (22,5)	NE [22,67; NE]	11/35 (31,4)	16,4 [8,77; NE]	0,39 [0,16; 0,96] 0,034
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,151)					
Ja	5/19 (26,3)	NE [17,02; NE]	10/15 (66,7)	5,2 [1,68; NE]	0,13 [0,04; 0,40] <0,001
Nein	6/35 (17,1)	NE [22,67; NE]	8/34 (23,5)	NE [7,59; NE]	0,40 [0,13; 1,21] 0,096
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,400)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [0,16; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	0,91 [0,08; 10,33] 0,940
Nein	8/35 (22,9)	NE [18,17; NE]	15/26 (57,7)	9,0 [5,16; NE]	0,16 [0,06; 0,41] <0,001
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,104)					
Mutiert	3/5 (60,0)	22,7 [7,10; NE]	4/11 (36,4)	7,6 [2,79; NE]	0,57 [0,10; 3,35] 0,529
Unmutiert	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	14/31 (45,2)	11,5 [5,95; NE]	0,17 [0,06; 0,47] <0,001
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,909)					
Ja	3/14 (21,4)	NE [17,02; NE]	7/15 (46,7)	16,4 [2,00; NE]	0,17 [0,04; 0,72] 0,008
Nein	5/30 (16,7)	NE [22,67; NE]	11/26 (42,3)	20,2 [5,16; NE]	0,22 [0,07; 0,65] 0,003

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aedstany_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 115: Subgruppen für Zeit bis zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,838)					
< 65 Jahre	5/25 (20,0)	NE [17,87; NE]	3/13 (23,1)	NE [3,02; NE]	0,41 [0,09; 1,88] 0,241
≥ 65 Jahre	7/33 (21,2)	NE [18,17; NE]	15/40 (37,5)	16,4 [7,59; NE]	0,33 [0,13; 0,82] 0,013
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,422)					
Männlich	9/40 (22,5)	NE [18,17; NE]	11/39 (28,2)	NE [9,03; NE]	0,42 [0,16; 1,06] 0,058
Weiblich	3/18 (16,7)	NE [17,02; NE]	7/14 (50,0)	16,4 [5,16; NE]	0,17 [0,04; 0,67] 0,005
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,536)					
Asien	2/12 (16,7)	NE [6,47; NE]	1/10 (10,0)	NE [5,75; NE]	0,94 [0,08; 11,17] 0,962
Europa	9/36 (25,0)	NE [17,87; NE]	12/27 (44,4)	16,4 [5,95; NE]	0,35 [0,14; 0,85] 0,016
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [18,17; NE]	5/16 (31,3)	20,2 [4,63; NE]	0,14 [0,02; 1,33] 0,055
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,811)					
CLL	11/52 (21,2)	NE [22,67; NE]	17/46 (37,0)	16,4 [8,77; NE]	0,30 [0,14; 0,66] 0,002
SLL	1/6 (16,7)	NE [2,14; NE]	1/7 (14,3)	NE [0,49; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,316)					
0-II	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	13/31 (41,9)	16,4 [7,59; NE]	0,21 [0,07; 0,60] 0,002
III-IV	6/21 (28,6)	22,7 [17,02; NE]	5/21 (23,8)	NE [2,00; NE]	0,51 [0,13; 1,94] 0,314
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,165)					
0	4/27 (14,8)	NE [18,17; NE]	7/22 (31,8)	11,5 [7,59; NE]	0,24 [0,07; 0,88] 0,022

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
1	6/22 (27,3)	22,7 [17,87; NE]	8/28 (28,6)	20,2 [16,39; NE]	0,49 [0,15; 1,54] 0,211
2	2/9 (22,2)	NE [5,26; NE]	3/3 (100,0)	2,0 [1,91; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,801)					
1	5/20 (25,0)	NE [17,02; NE]	8/23 (34,8)	20,2 [4,96; NE]	0,39 [0,13; 1,23] 0,097
2	3/20 (15,0)	NE [18,17; NE]	4/13 (30,8)	11,5 [5,95; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
3	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	4/11 (36,4)	16,4 [2,00; NE]	0,21 [0,02; 2,16] 0,162
≥ 4	3/6 (50,0)	15,0 [0,16; NE]	2/6 (33,3)	NE [1,35; NE]	1,14 [0,16; 8,10] 0,899
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
Ja	12/54 (22,2)	NE [22,67; NE]	17/47 (36,2)	16,4 [8,77; NE]	0,34 [0,16; 0,74] 0,004
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,75; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,248
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,952)					
Krankheitsprogress	9/40 (22,5)	NE [18,17; NE]	12/33 (36,4)	16,4 [8,77; NE]	0,38 [0,16; 0,92] 0,027
Toxizität	3/12 (25,0)	22,7 [17,02; NE]	3/13 (23,1)	NE [3,02; NE]	0,43 [0,07; 2,81] 0,368
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/4 (50,0)	NE [4,96; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,027
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,642)					
< 5 cm	8/35 (22,9)	NE [18,17; NE]	10/23 (43,5)	16,4 [5,75; NE]	0,21 [0,08; 0,58] 0,001
≥ 5 cm	4/21 (19,0)	NE [17,02; NE]	7/25 (28,0)	NE [5,95; NE]	0,45 [0,13; 1,59] 0,206
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,342)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [17,87; NE]	7/18 (38,9)	20,2 [4,63; NE]	0,31 [0,08; 1,29] 0,092
> 3,5 mg/L	9/40 (22,5)	NE [22,67; NE]	11/35 (31,4)	16,4 [8,77; NE]	0,39 [0,16; 0,96] 0,034
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,149)					
Ja	5/19 (26,3)	NE [17,02; NE]	9/15 (60,0)	8,8 [1,68; NE]	0,14 [0,04; 0,45] <0,001
Nein	6/35 (17,1)	NE [22,67; NE]	7/34 (20,6)	NE [11,47; NE]	0,46 [0,15; 1,41] 0,164
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,475)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [0,16; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	0,91 [0,08; 10,33] 0,940
Nein	8/35 (22,9)	NE [18,17; NE]	13/26 (50,0)	11,5 [5,95; NE]	0,18 [0,07; 0,47] <0,001
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,159)					
Mutiert	3/5 (60,0)	22,7 [7,10; NE]	4/11 (36,4)	7,6 [2,79; NE]	0,57 [0,10; 3,35] 0,529
Unmutiert	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	12/31 (38,7)	16,4 [8,77; NE]	0,20 [0,07; 0,56] <0,001
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,847)					
Ja	3/14 (21,4)	NE [17,02; NE]	6/15 (40,0)	16,4 [2,00; NE]	0,19 [0,04; 0,82] 0,016
Nein	5/30 (16,7)	NE [22,67; NE]	10/26 (38,5)	20,2 [5,95; NE]	0,24 [0,08; 0,71] 0,006
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aedstall_sub_safa_a.rtf

*Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25*

Tabelle 116: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Anämie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,702)					
< 65 Jahre	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	2/13 (15,4)	NE [5,59; NE]	0,54 [0,08; 3,45] 0,509
≥ 65 Jahre	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	5/40 (12,5)	NE [11,86; NE]	0,99 [0,28; 3,47] 0,988
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
Männlich	3/40 (7,5)	NE [NE; NE]	7/39 (17,9)	NE [11,86; NE]	0,34 [0,09; 1,37] 0,115
Weiblich	5/18 (27,8)	NE [9,92; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,062
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,392)					
Asien	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	3/10 (30,0)	NE [0,10; NE]	0,18 [0,02; 1,71] 0,092
Europa	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	4/27 (14,8)	NE [11,86; NE]	0,97 [0,27; 3,52] 0,963
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [0,26; NE]	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
CLL	8/52 (15,4)	NE [NE; NE]	4/46 (8,7)	NE [11,86; NE]	1,49 [0,44; 5,06] 0,516
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	3/7 (42,9)	5,1 [4,53; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,022
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,393)					
0-II	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	2/31 (6,5)	NE [NE; NE]	0,33 [0,03; 3,83] 0,353
III-IV	7/21 (33,3)	NE [4,60; NE]	5/21 (23,8)	11,9 [5,59; NE]	1,24 [0,38; 4,02] 0,714
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
Ja	8/54 (14,8)	NE [NE; NE]	6/47 (12,8)	NE [11,86; NE]	1,00 [0,34; 2,94] 0,994

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [0,10; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,371
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
≤ 3,5 mg/L	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
> 3,5 mg/L	8/40 (20,0)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1)	NE [11,86; NE]	0,99 [0,34; 2,89] 0,985
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,224)					
Ja	4/19 (21,1)	NE [NE; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	2,55 [0,27; 23,68] 0,395
Nein	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	6/34 (17,6)	NE [11,86; NE]	0,51 [0,14; 1,87] 0,305
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Anämie PTs: Anaemia, Iron deficiency anaemia.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_anaesi_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 117: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Blutung (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
CLL	9/52 (17,3)	NE [NE; NE]	3/46 (6,5)	NE [NE; NE]	1,61 [0,42; 6,19] 0,484
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Ja	8/54 (14,8)	NE [NE; NE]	3/47 (6,4)	NE [NE; NE]	1,31 [0,33; 5,14] 0,700
Nein	1/4 (25,0)	NE [2,73; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,386
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	0/18 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
> 3,5 mg/L	8/40 (20,0)	NE [17,48; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	1,37 [0,35; 5,42] 0,656
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Ja	1/19 (5,3)	NE [17,35; NE]	0/15 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,739
Nein	8/35 (22,9)	NE [17,48; NE]	2/34 (5,9)	NE [9,95; NE]	2,42 [0,49; 11,89] 0,262
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Blutung PTs: Blood blister, Cerebral haemorrhage, Conjunctival haemorrhage, Contusion, Ear haemorrhage, Ecchymosis, Epistaxis, Eye haemorrhage, Gingival bleeding, Haematochezia, Haematoma, Haematuria, Haemoptysis, Mouth haemorrhage, Muscle haemorrhage, Oral blood blister, Petechiae, Post procedural contusion, Post procedural haemorrhage, Purpura, Rectal haemorrhage, Scleral haemorrhage, Skin haemorrhage, Subdural haematoma, Ulcer haemorrhage, Vaginal haemorrhage, Wound haemorrhage.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_blaesi_sub_safa_a.rtf

*Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25*

Tabelle 118: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 1,000)					
CLL	9/52 (17,3)	NE [NE; NE]	3/46 (6,5)	NE [NE; NE]	1,61 [0,42; 6,19] 0,484
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Ja	8/54 (14,8)	NE [NE; NE]	3/47 (6,4)	NE [NE; NE]	1,31 [0,33; 5,14] 0,700
Nein	1/4 (25,0)	NE [2,73; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,386
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,994)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	0/18 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,317
> 3,5 mg/L	8/40 (20,0)	NE [17,48; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	1,37 [0,35; 5,42] 0,656
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
Ja	1/19 (5,3)	NE [17,35; NE]	0/15 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,739
Nein	8/35 (22,9)	NE [17,48; NE]	2/34 (5,9)	NE [9,95; NE]	2,42 [0,49; 11,89] 0,262
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Blutung PTs: Blood blister, Cerebral haemorrhage, Conjunctival haemorrhage, Contusion, Ear haemorrhage, Ecchymosis, Epistaxis, Eye haemorrhage, Gingival bleeding, Haematochezia, Haematoma, Haematuria, Haemoptysis, Mouth haemorrhage, Muscle haemorrhage, Oral blood blister, Petechiae, Post procedural contusion, Post procedural haemorrhage, Purpura, Rectal haemorrhage, Scleral haemorrhage, Skin haemorrhage, Subdural haematoma, Ulcer haemorrhage, Vaginal haemorrhage, Wound haemorrhage.					

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_bl2aesi_sub_safa_a.rtf

*Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25*

Tabelle 119: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: COVID-19 (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,799)					
< 65 Jahre	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	1/13 (7,7)	NE [7,43; NE]	0,90 [0,09; 9,26] 0,928
≥ 65 Jahre	7/33 (21,2)	NE [NE; NE]	9/40 (22,5)	NE [7,85; NE]	0,59 [0,22; 1,62] 0,304
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,515)					
Männlich	8/40 (20,0)	NE [NE; NE]	7/39 (17,9)	NE [10,45; NE]	0,57 [0,20; 1,62] 0,286
Weiblich	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	3/14 (21,4)	NE [4,86; NE]	0,31 [0,05; 1,94] 0,188
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,729)					
Asien	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	2/10 (20,0)	NE [0,16; NE]	0,44 [0,04; 5,18] 0,504
Europa	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	8/27 (29,6)	NE [5,98; NE]	0,45 [0,16; 1,25] 0,117
Nordamerika	2/10 (20,0)	NE [9,23; NE]	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,343
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,930)					
CLL	9/52 (17,3)	NE [NE; NE]	9/46 (19,6)	NE [7,85; NE]	0,47 [0,18; 1,22] 0,114
SLL	1/6 (16,7)	NE [3,65; NE]	1/7 (14,3)	NE [0,36; NE]	0,71 [0,04; 11,41] 0,806
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,217)					
0-II	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	5/31 (16,1)	NE [7,85; NE]	0,70 [0,21; 2,38] 0,570
III-IV	3/21 (14,3)	NE [NE; NE]	5/21 (23,8)	10,4 [5,98; NE]	0,20 [0,04; 1,07] 0,040
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,969)					
0	5/27 (18,5)	NE [NE; NE]	6/22 (27,3)	NE [5,98; NE]	0,39 [0,11; 1,38] 0,134

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
1	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	4/28 (14,3)	NE [7,43; NE]	0,54 [0,12; 2,45] 0,415
2	2/9 (22,2)	NE [4,99; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,788)					
Ja	9/54 (16,7)	NE [NE; NE]	9/47 (19,1)	NE [10,45; NE]	0,49 [0,19; 1,26] 0,130
Nein	1/4 (25,0)	NE [3,65; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,04; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,214)					
Krankheitsprogress	9/40 (22,5)	NE [NE; NE]	4/33 (12,1)	NE [NE; NE]	1,21 [0,37; 3,98] 0,757
Toxizität	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	2/13 (15,4)	10,4 [5,98; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,002
Andere	1/6 (16,7)	NE [3,65; NE]	2/4 (50,0)	NE [0,16; NE]	0,55 [0,03; 8,78] 0,666
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,614)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [9,82; NE]	2/18 (11,1)	NE [7,43; NE]	0,43 [0,05; 3,98] 0,453
> 3,5 mg/L	6/40 (15,0)	NE [NE; NE]	8/35 (22,9)	NE [7,85; NE]	0,43 [0,15; 1,25] 0,110
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,775)					
Ja	3/19 (15,8)	NE [NE; NE]	2/15 (13,3)	NE [4,14; NE]	0,57 [0,09; 3,64] 0,549
Nein	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	8/34 (23,5)	NE [7,43; NE]	0,37 [0,13; 1,11] 0,066
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,770)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [8,38; NE]	3/15 (20,0)	10,4 [5,98; NE]	0,24 [0,03; 2,37] 0,188
Nein	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	6/26 (23,1)	NE [7,85; NE]	0,50 [0,16; 1,55] 0,223
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,738)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Mutiert	2/5 (40,0)	NE [9,66; NE]	2/11 (18,2)	NE [4,86; NE]	1,20 [0,14; 10,11] 0,870
Unmutiert	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	6/31 (19,4)	NE [7,85; NE]	0,54 [0,17; 1,70] 0,288
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,619)					
Ja	3/14 (21,4)	NE [8,38; NE]	3/15 (20,0)	NE [7,85; NE]	0,79 [0,15; 4,04] 0,777
Nein	5/30 (16,7)	NE [NE; NE]	6/26 (23,1)	NE [7,43; NE]	0,34 [0,10; 1,17] 0,076
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. COVID-19 PTs: COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_covaesi_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 120: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,805)					
< 65 Jahre	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	1/13 (7,7)	NE [7,43; NE]	0,90 [0,09; 9,26] 0,928
≥ 65 Jahre	6/33 (18,2)	NE [NE; NE]	8/40 (20,0)	NE [10,45; NE]	0,58 [0,20; 1,69] 0,311
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,978)					
Männlich	7/40 (17,5)	NE [NE; NE]	7/39 (17,9)	NE [10,45; NE]	0,51 [0,17; 1,50] 0,214
Weiblich	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	2/14 (14,3)	NE [11,10; NE]	0,47 [0,06; 3,56] 0,455
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,711)					
Asien	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	2/10 (20,0)	NE [0,16; NE]	0,44 [0,04; 5,18] 0,504
Europa	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	7/27 (25,9)	NE [7,43; NE]	0,47 [0,16; 1,41] 0,168
Nordamerika	2/10 (20,0)	NE [9,23; NE]	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,343
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,903)					
CLL	8/52 (15,4)	NE [NE; NE]	8/46 (17,4)	NE [10,45; NE]	0,48 [0,18; 1,31] 0,145
SLL	1/6 (16,7)	NE [3,65; NE]	1/7 (14,3)	NE [0,36; NE]	0,71 [0,04; 11,41] 0,806
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,134)					
0-II	6/36 (16,7)	NE [NE; NE]	4/31 (12,9)	NE [11,10; NE]	0,90 [0,25; 3,26] 0,866
III-IV	3/21 (14,3)	NE [NE; NE]	5/21 (23,8)	10,4 [5,98; NE]	0,20 [0,04; 1,07] 0,040
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
0	5/27 (18,5)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7)	NE [10,45; NE]	0,48 [0,13; 1,75] 0,255

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
1	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	4/28 (14,3)	NE [7,43; NE]	0,56 [0,12; 2,54] 0,448
2	1/9 (11,1)	NE [9,23; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,756)					
Ja	8/54 (14,8)	NE [NE; NE]	8/47 (17,0)	NE [10,45; NE]	0,50 [0,18; 1,35] 0,163
Nein	1/4 (25,0)	NE [3,65; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,04; NE]	0,87 [0,05; 13,95] 0,919
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,154)					
Krankheitsprogress	8/40 (20,0)	NE [NE; NE]	3/33 (9,1)	NE [11,10; NE]	1,52 [0,40; 5,82] 0,534
Toxizität	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	2/13 (15,4)	10,4 [5,98; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,002
Andere	1/6 (16,7)	NE [3,65; NE]	2/4 (50,0)	NE [0,16; NE]	0,55 [0,03; 8,78] 0,666
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,649)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [9,82; NE]	2/18 (11,1)	NE [7,43; NE]	0,43 [0,05; 3,98] 0,453
> 3,5 mg/L	5/40 (12,5)	NE [NE; NE]	7/35 (20,0)	NE [10,45; NE]	0,42 [0,13; 1,34] 0,133
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,898)					
Ja	3/19 (15,8)	NE [NE; NE]	2/15 (13,3)	NE [4,14; NE]	0,57 [0,09; 3,64] 0,549
Nein	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	7/34 (20,6)	NE [10,45; NE]	0,44 [0,14; 1,34] 0,140
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,607)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [8,38; NE]	3/15 (20,0)	10,4 [5,98; NE]	0,24 [0,03; 2,37] 0,188
Nein	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	5/26 (19,2)	NE [11,10; NE]	0,62 [0,19; 2,00] 0,417
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,363)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Mutiert	2/5 (40,0)	NE [9,66; NE]	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	2,59 [0,18; 37,20] 0,477
Unmutiert	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]	6/31 (19,4)	NE [10,45; NE]	0,55 [0,18; 1,73] 0,302
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,675)					
Ja	3/14 (21,4)	NE [8,38; NE]	3/15 (20,0)	NE [11,10; NE]	1,00 [0,19; 5,15] 0,996
Nein	5/30 (16,7)	NE [NE; NE]	5/26 (19,2)	NE [7,43; NE]	0,40 [0,11; 1,45] 0,152
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. COVID-19 PTs: COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_cov2aes_i_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 121: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,106)					
< 65 Jahre	17/25 (68,0)	7,3 [2,37; 15,24]	3/13 (23,1)	12,2 [2,20; NE]	2,20 [0,61; 7,93] 0,218
≥ 65 Jahre	21/33 (63,6)	9,4 [4,99; 20,96]	22/40 (55,0)	5,6 [2,99; 20,53]	0,71 [0,38; 1,34] 0,286
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,812)					
Männlich	26/40 (65,0)	8,3 [3,78; 13,77]	18/39 (46,2)	8,0 [3,02; NE]	0,91 [0,48; 1,71] 0,759
Weiblich	12/18 (66,7)	15,2 [1,61; NE]	7/14 (50,0)	6,0 [2,86; NE]	0,85 [0,30; 2,39] 0,759
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,077)					
Asien	6/12 (50,0)	15,2 [2,83; NE]	3/10 (30,0)	6,0 [0,16; NE]	1,14 [0,25; 5,10] 0,865
Europa	26/36 (72,2)	8,4 [5,19; 13,77]	19/27 (70,4)	3,8 [2,37; 8,05]	0,62 [0,33; 1,16] 0,132
Nordamerika	6/10 (60,0)	6,1 [0,59; NE]	3/16 (18,8)	20,5 [20,53; NE]	5,88 [1,12; 30,98] 0,021
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
CLL	34/52 (65,4)	9,7 [5,39; 15,24]	22/46 (47,8)	8,0 [3,02; 20,53]	0,90 [0,51; 1,57] 0,706
SLL	4/6 (66,7)	2,7 [0,72; NE]	3/7 (42,9)	6,0 [0,36; NE]	1,06 [0,23; 4,82] 0,944
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,528)					
0-II	23/36 (63,9)	9,4 [3,65; 20,96]	15/31 (48,4)	8,0 [3,02; NE]	1,11 [0,56; 2,19] 0,767
III-IV	14/21 (66,7)	9,7 [3,32; 17,84]	9/21 (42,9)	4,1 [2,00; NE]	0,51 [0,19; 1,40] 0,183
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,734)					
0	16/27 (59,3)	13,6 [8,02; 26,71]	10/22 (45,5)	12,2 [3,84; NE]	0,76 [0,31; 1,88] 0,547

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
1	15/22 (68,2)	7,3 [1,61; NE]	13/28 (46,4)	6,0 [2,79; NE]	1,19 [0,54; 2,62] 0,679
2	7/9 (77,8)	3,3 [0,59; 15,24]	2/3 (66,7)	3,0 [2,00; NE]	1,07 [0,17; 6,84] 0,943
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,979)					
1	11/20 (55,0)	21,0 [1,68; NE]	7/23 (30,4)	12,2 [4,86; NE]	1,15 [0,42; 3,12] 0,785
2	15/20 (75,0)	7,3 [2,37; 13,77]	9/13 (69,2)	3,0 [2,00; NE]	0,76 [0,30; 1,89] 0,549
3	9/12 (75,0)	5,9 [0,85; 8,38]	7/11 (63,6)	2,4 [1,35; 8,05]	0,66 [0,22; 1,95] 0,433
≥ 4	3/6 (50,0)	13,6 [5,39; NE]	2/6 (33,3)	NE [4,04; NE]	0,63 [0,06; 6,97] 0,702
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,187)					
Ja	34/54 (63,0)	9,8 [5,39; 15,80]	23/47 (48,9)	7,9 [3,84; 20,53]	0,86 [0,49; 1,49] 0,585
Nein	4/4 (100,0)	3,5 [0,85; NE]	2/6 (33,3)	NE [2,86; NE]	4,81 [0,48; 48,17] 0,144
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,270)					
Krankheitsprogress	26/40 (65,0)	8,3 [3,78; 13,77]	13/33 (39,4)	12,2 [6,01; NE]	1,31 [0,66; 2,58] 0,437
Toxizität	8/12 (66,7)	9,4 [0,59; NE]	8/13 (61,5)	3,0 [2,00; NE]	0,64 [0,21; 1,93] 0,414
Andere	4/6 (66,7)	15,2 [2,37; NE]	2/4 (50,0)	NE [0,16; NE]	1,22 [0,11; 13,58] 0,870
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,281)					
< 5 cm	22/35 (62,9)	11,3 [5,19; 26,71]	12/23 (52,2)	7,9 [2,79; 20,53]	0,67 [0,32; 1,40] 0,286
≥ 5 cm	14/21 (66,7)	7,3 [1,61; NE]	10/25 (40,0)	NE [2,20; NE]	1,54 [0,66; 3,60] 0,316
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,533)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≤ 3,5 mg/L	9/16 (56,3)	9,7 [2,53; NE]	6/18 (33,3)	NE [2,20; NE]	1,43 [0,48; 4,24] 0,519
> 3,5 mg/L	28/40 (70,0)	9,4 [4,99; 15,80]	19/35 (54,3)	6,0 [3,02; 12,16]	0,78 [0,42; 1,44] 0,418
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,486)					
Ja	12/19 (63,2)	15,8 [5,19; NE]	7/15 (46,7)	4,1 [1,35; NE]	0,72 [0,27; 1,92] 0,512
Nein	23/35 (65,7)	8,0 [2,83; 11,30]	15/34 (44,1)	7,9 [4,04; NE]	1,15 [0,59; 2,27] 0,686
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,941)					
Ja	5/9 (55,6)	3,8 [0,26; NE]	8/15 (53,3)	5,6 [2,00; NE]	1,33 [0,43; 4,12] 0,637
Nein	24/35 (68,6)	9,7 [7,26; 15,80]	13/26 (50,0)	7,9 [2,86; NE]	0,93 [0,47; 1,85] 0,828
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,135)					
Mutiert	3/5 (60,0)	10,6 [9,66; NE]	7/11 (63,6)	8,0 [2,00; NE]	0,19 [0,02; 1,84] 0,125
Unmutiert	26/38 (68,4)	8,3 [2,53; 15,80]	15/31 (48,4)	7,9 [2,99; NE]	1,39 [0,72; 2,70] 0,330
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,530)					
Ja	14/24 (58,3)	13,8 [5,19; NE]	8/15 (53,3)	3,0 [1,35; NE]	0,68 [0,26; 1,83] 0,446
Nein	7/9 (77,8)	8,4 [1,38; 26,71]	8/16 (50,0)	7,9 [2,37; NE]	0,94 [0,30; 2,99] 0,917
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,750)					
Ja	10/14 (71,4)	13,7 [1,08; 20,96]	9/15 (60,0)	7,9 [2,00; NE]	0,78 [0,25; 2,46] 0,674
Nein	19/30 (63,3)	9,4 [2,53; 17,84]	14/26 (53,8)	4,9 [2,37; NE]	0,85 [0,41; 1,76] 0,667

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen: SOC Infections and infestations.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_inaes_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 122: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
< 65 Jahre	7/25 (28,0)	NE [14,36; NE]	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,190
≥ 65 Jahre	7/33 (21,2)	NE [21,26; NE]	14/40 (35,0)	13,6 [7,85; NE]	0,26 [0,10; 0,70] 0,005
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,971)					
Männlich	11/40 (27,5)	NE [21,26; NE]	11/39 (28,2)	13,6 [12,06; NE]	0,41 [0,16; 1,04] 0,055
Weiblich	3/18 (16,7)	NE [15,80; NE]	3/14 (21,4)	NE [5,16; NE]	0,41 [0,08; 2,27] 0,298
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,478)					
Asien	1/12 (8,3)	NE [7,00; NE]	2/10 (20,0)	NE [0,95; NE]	0,28 [0,02; 3,75] 0,318
Europa	12/36 (33,3)	NE [14,36; NE]	11/27 (40,7)	12,1 [5,16; NE]	0,48 [0,20; 1,14] 0,090
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [1,08; NE]	1/16 (6,3)	NE [20,53; NE]	1,00 [0,06; 15,99] 1,000
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,895)					
CLL	13/52 (25,0)	NE [21,26; NE]	13/46 (28,3)	20,5 [8,05; NE]	0,42 [0,19; 0,96] 0,035
SLL	1/6 (16,7)	NE [1,87; NE]	1/7 (14,3)	NE [12,06; NE]	0,52 [0,03; 8,45] 0,637
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,542)					
0-II	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	6/31 (19,4)	NE [8,05; NE]	0,72 [0,23; 2,22] 0,565
III-IV	6/21 (28,6)	21,3 [8,87; NE]	7/21 (33,3)	12,1 [5,16; NE]	0,31 [0,08; 1,10] 0,057
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,433)					
1	5/20 (25,0)	NE [15,80; NE]	5/23 (21,7)	20,5 [13,57; NE]	0,64 [0,18; 2,30] 0,491

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
2	4/20 (20,0)	NE [21,26; NE]	5/13 (38,5)	12,1 [4,11; NE]	0,08 [0,01; 0,72] 0,005
3	4/12 (33,3)	NE [1,87; NE]	3/11 (27,3)	NE [2,00; NE]	0,66 [0,14; 3,18] 0,607
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [13,60; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,96; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,386
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,796)					
Ja	13/54 (24,1)	NE [21,26; NE]	13/47 (27,7)	20,5 [12,06; NE]	0,43 [0,19; 0,99] 0,042
Nein	1/4 (25,0)	NE [8,87; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,96; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,248
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,461)					
Krankheitsprogress	11/40 (27,5)	NE [14,36; NE]	7/33 (21,2)	20,5 [12,06; NE]	0,80 [0,30; 2,10] 0,645
Toxizität	3/12 (25,0)	21,3 [15,80; NE]	4/13 (30,8)	13,6 [2,79; NE]	0,09 [0,01; 0,85] 0,013
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/4 (50,0)	NE [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,921)					
< 5 cm	9/35 (25,7)	NE [21,26; NE]	6/23 (26,1)	20,5 [7,85; NE]	0,41 [0,13; 1,24] 0,103
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	NE [15,80; NE]	7/25 (28,0)	13,6 [12,06; NE]	0,50 [0,15; 1,67] 0,255
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,498)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	0,28 [0,02; 4,00] 0,330
> 3,5 mg/L	13/40 (32,5)	NE [15,80; NE]	12/35 (34,3)	13,6 [7,85; NE]	0,51 [0,22; 1,17] 0,105
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,264)					
Ja	7/19 (36,8)	NE [13,60; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,00; NE]	0,61 [0,16; 2,30] 0,458

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Nein	6/35 (17,1)	NE [21,26; NE]	9/34 (26,5)	13,6 [8,05; NE]	0,22 [0,07; 0,70] 0,006
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,649)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [0,26; NE]	3/15 (20,0)	20,5 [13,57; NE]	0,26 [0,02; 2,72] 0,232
Nein	11/35 (31,4)	NE [15,80; NE]	9/26 (34,6)	12,1 [7,85; NE]	0,41 [0,16; 1,05] 0,057
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,120)					
Mutiert	1/5 (20,0)	21,3 [NE; NE]	5/11 (45,5)	8,0 [2,00; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,042
Unmutiert	11/38 (28,9)	NE [15,80; NE]	7/31 (22,6)	20,5 [13,57; NE]	0,77 [0,29; 2,06] 0,597
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,276)					
Ja	6/14 (42,9)	NE [11,79; NE]	5/15 (33,3)	NE [2,00; NE]	0,56 [0,15; 2,03] 0,373
Nein	4/30 (13,3)	NE [21,26; NE]	8/26 (30,8)	13,6 [12,06; NE]	0,18 [0,05; 0,72] 0,008
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen: SOC Infections and infestations.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_in3aes_i_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 123: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,254)					
< 65 Jahre	15/25 (60,0)	9,8 [3,32; 17,84]	3/13 (23,1)	12,2 [2,20; NE]	1,88 [0,52; 6,87] 0,330
≥ 65 Jahre	17/33 (51,5)	11,3 [5,19; 26,71]	16/40 (40,0)	8,4 [4,04; NE]	0,90 [0,45; 1,83] 0,780
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,867)					
Männlich	21/40 (52,5)	9,8 [5,39; NE]	13/39 (33,3)	12,2 [5,59; NE]	1,13 [0,55; 2,33] 0,743
Weiblich	11/18 (61,1)	15,2 [1,61; NE]	6/14 (42,9)	8,4 [2,86; NE]	1,07 [0,37; 3,11] 0,904
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,070)					
Asien	6/12 (50,0)	15,2 [2,83; NE]	3/10 (30,0)	6,0 [0,16; NE]	1,14 [0,25; 5,10] 0,865
Europa	20/36 (55,6)	11,3 [7,26; 20,96]	14/27 (51,9)	6,0 [3,02; NE]	0,73 [0,36; 1,50] 0,393
Nordamerika	6/10 (60,0)	6,1 [0,59; NE]	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	5,88 [1,12; 30,98] 0,021
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,884)					
CLL	28/52 (53,8)	11,3 [7,26; 20,96]	16/46 (34,8)	12,2 [4,14; NE]	1,10 [0,59; 2,08] 0,757
SLL	4/6 (66,7)	2,7 [0,72; NE]	3/7 (42,9)	6,0 [0,36; NE]	1,06 [0,23; 4,82] 0,944
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,648)					
0-II	20/36 (55,6)	13,8 [5,19; 26,71]	12/31 (38,7)	12,2 [4,04; NE]	1,24 [0,59; 2,61] 0,566
III-IV	12/21 (57,1)	9,8 [3,32; NE]	7/21 (33,3)	6,0 [3,84; NE]	0,63 [0,22; 1,85] 0,402
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,931)					
0	14/27 (51,9)	13,8 [8,02; NE]	8/22 (36,4)	12,2 [4,04; NE]	1,07 [0,41; 2,77] 0,892

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
1	13/22 (59,1)	9,4 [1,61; NE]	10/28 (35,7)	8,4 [2,86; NE]	1,22 [0,52; 2,86] 0,655
2	5/9 (55,6)	15,2 [0,59; NE]	1/3 (33,3)	NE [3,02; NE]	0,88 [0,08; 9,06] 0,911
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,782)					
1	8/20 (40,0)	26,7 [2,83; NE]	3/23 (13,0)	NE [12,16; NE]	2,11 [0,53; 8,44] 0,282
2	15/20 (75,0)	7,3 [2,37; 13,77]	9/13 (69,2)	4,1 [2,43; NE]	0,79 [0,32; 2,00] 0,623
3	7/12 (58,3)	8,0 [1,61; NE]	5/11 (45,5)	8,4 [1,35; NE]	0,97 [0,29; 3,18] 0,955
≥ 4	2/6 (33,3)	15,2 [5,39; NE]	2/6 (33,3)	NE [4,04; NE]	0,63 [0,06; 6,97] 0,702
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,282)					
Ja	28/54 (51,9)	13,8 [7,26; 26,71]	17/47 (36,2)	12,2 [5,98; NE]	1,04 [0,56; 1,94] 0,901
Nein	4/4 (100,0)	3,5 [0,85; NE]	2/6 (33,3)	NE [2,86; NE]	4,81 [0,48; 48,17] 0,144
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,221)					
Krankheitsprogress	21/40 (52,5)	9,8 [5,39; 20,96]	8/33 (24,2)	NE [8,38; NE]	1,84 [0,81; 4,19] 0,140
Toxizität	7/12 (58,3)	9,4 [0,59; NE]	7/13 (53,8)	5,6 [2,37; NE]	0,70 [0,22; 2,19] 0,526
Andere	4/6 (66,7)	15,2 [2,37; NE]	2/4 (50,0)	NE [0,16; NE]	1,22 [0,11; 13,58] 0,870
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,814)					
< 5 cm	19/35 (54,3)	13,8 [6,24; NE]	8/23 (34,8)	8,4 [2,99; NE]	0,96 [0,41; 2,26] 0,941
≥ 5 cm	11/21 (52,4)	8,0 [1,74; NE]	9/25 (36,0)	6,0 [3,84; NE]	1,34 [0,54; 3,37] 0,531
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,504)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≤ 3,5 mg/L	9/16 (56,3)	9,7 [2,53; NE]	5/18 (27,8)	NE [2,86; NE]	1,72 [0,55; 5,44] 0,348
> 3,5 mg/L	22/40 (55,0)	13,8 [6,24; 26,71]	14/35 (40,0)	12,2 [4,14; NE]	0,92 [0,46; 1,86] 0,821
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,434)					
Ja	9/19 (47,4)	21,0 [7,26; NE]	5/15 (33,3)	NE [2,86; NE]	0,80 [0,26; 2,49] 0,698
Nein	21/35 (60,0)	8,4 [3,32; 15,24]	12/34 (35,3)	NE [5,59; NE]	1,45 [0,70; 3,00] 0,316
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,569)					
Ja	4/9 (44,4)	NE [0,59; NE]	7/15 (46,7)	6,0 [2,20; NE]	1,17 [0,34; 4,04] 0,816
Nein	20/35 (57,1)	11,3 [7,26; 20,96]	9/26 (34,6)	NE [3,02; NE]	1,32 [0,59; 2,92] 0,498
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,956)					
Mutiert	3/5 (60,0)	10,6 [9,66; NE]	3/11 (27,3)	12,2 [2,86; NE]	1,71 [0,24; 12,08] 0,590
Unmutiert	21/38 (55,3)	9,4 [5,19; 20,96]	13/31 (41,9)	8,4 [3,02; NE]	1,27 [0,63; 2,56] 0,507
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,370)					
Ja	12/24 (50,0)	17,8 [5,39; NE]	6/15 (40,0)	6,0 [1,35; NE]	0,69 [0,24; 1,98] 0,487
Nein	7/9 (77,8)	8,4 [1,38; 26,71]	7/16 (43,8)	8,4 [2,37; NE]	1,41 [0,44; 4,53] 0,559
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,745)					
Ja	7/14 (50,0)	21,0 [1,25; NE]	6/15 (40,0)	12,2 [2,86; NE]	0,94 [0,25; 3,52] 0,931
Nein	17/30 (56,7)	9,7 [5,39; 26,71]	11/26 (42,3)	NE [3,02; NE]	0,96 [0,43; 2,12] 0,916

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen: SOC Infections and infestations.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_in2aesi_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 124: Subgruppen für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
< 65 Jahre	7/25 (28,0)	NE [14,36; NE]	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,199
≥ 65 Jahre	7/33 (21,2)	NE [21,26; NE]	14/40 (35,0)	12,1 [8,05; NE]	0,25 [0,09; 0,68] 0,004
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,665)					
Männlich	11/40 (27,5)	NE [21,26; NE]	10/39 (25,6)	13,6 [12,06; NE]	0,43 [0,17; 1,11] 0,076
Weiblich	3/18 (16,7)	NE [15,80; NE]	4/14 (28,6)	9,5 [5,16; NE]	0,27 [0,05; 1,32] 0,088
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,125)					
Asien	1/12 (8,3)	NE [10,45; NE]	3/10 (30,0)	6,0 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,020
Europa	12/36 (33,3)	NE [14,36; NE]	10/27 (37,0)	12,1 [8,05; NE]	0,54 [0,22; 1,30] 0,160
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [1,08; NE]	1/16 (6,3)	NE [20,53; NE]	1,00 [0,06; 15,99] 1,000
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,347)					
CLL	13/52 (25,0)	NE [21,26; NE]	12/46 (26,1)	20,5 [9,46; NE]	0,45 [0,20; 1,04] 0,055
SLL	1/6 (16,7)	NE [1,61; NE]	2/7 (28,6)	9,0 [6,01; NE]	0,18 [0,02; 2,13] 0,133
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,272)					
0-II	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	5/31 (16,1)	NE [9,46; NE]	0,84 [0,26; 2,75] 0,776
III-IV	6/21 (28,6)	21,3 [10,45; NE]	8/21 (38,1)	12,1 [5,16; NE]	0,22 [0,06; 0,76] 0,011
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,093)					
0	4/27 (14,8)	NE [NE; NE]	7/22 (31,8)	12,1 [8,05; NE]	0,15 [0,04; 0,57] 0,002

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
1	8/22 (36,4)	21,3 [10,45; NE]	6/28 (21,4)	20,5 [6,01; NE]	0,94 [0,31; 2,87] 0,915
2	2/9 (22,2)	NE [1,68; NE]	1/3 (33,3)	NE [2,00; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,361)					
1	5/20 (25,0)	NE [15,80; NE]	5/23 (21,7)	20,5 [13,57; NE]	0,64 [0,18; 2,30] 0,491
2	4/20 (20,0)	NE [21,26; NE]	5/13 (38,5)	12,1 [5,16; NE]	0,06 [0,01; 0,54] 0,001
3	4/12 (33,3)	NE [1,61; NE]	3/11 (27,3)	NE [2,00; NE]	0,77 [0,16; 3,63] 0,744
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [13,60; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,96; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,386
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,752)					
Ja	13/54 (24,1)	NE [21,26; NE]	13/47 (27,7)	13,6 [9,46; NE]	0,41 [0,18; 0,94] 0,030
Nein	1/4 (25,0)	NE [8,87; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,96; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,248
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,739)					
Krankheitsprogress	11/40 (27,5)	NE [14,36; NE]	8/33 (24,2)	20,5 [9,46; NE]	0,68 [0,27; 1,74] 0,422
Toxizität	3/12 (25,0)	21,3 [15,80; NE]	3/13 (23,1)	13,6 [2,79; NE]	0,09 [0,01; 0,98] 0,023
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/4 (50,0)	NE [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,689)					
< 5 cm	9/35 (25,7)	NE [21,26; NE]	7/23 (30,4)	20,5 [6,01; NE]	0,31 [0,10; 0,91] 0,026
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	NE [15,80; NE]	6/25 (24,0)	13,6 [12,06; NE]	0,57 [0,17; 1,98] 0,374
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,495)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	0,28 [0,02; 4,00] 0,330
> 3,5 mg/L	13/40 (32,5)	NE [15,80; NE]	12/35 (34,3)	13,6 [8,05; NE]	0,48 [0,21; 1,10] 0,079
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,301)					
Ja	7/19 (36,8)	NE [13,60; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,00; NE]	0,61 [0,16; 2,30] 0,458
Nein	6/35 (17,1)	NE [21,26; NE]	8/34 (23,5)	13,6 [9,46; NE]	0,24 [0,07; 0,77] 0,011
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,563)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [0,26; NE]	3/15 (20,0)	20,5 [13,57; NE]	0,26 [0,02; 2,72] 0,232
Nein	11/35 (31,4)	NE [15,80; NE]	8/26 (30,8)	12,1 [8,05; NE]	0,47 [0,18; 1,24] 0,121
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,082)					
Mutiert	1/5 (20,0)	21,3 [NE; NE]	5/11 (45,5)	8,0 [2,00; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,042
Unmutiert	11/38 (28,9)	NE [15,80; NE]	6/31 (19,4)	20,5 [13,57; NE]	0,90 [0,32; 2,53] 0,841
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,333)					
Ja	6/14 (42,9)	NE [11,96; NE]	5/15 (33,3)	NE [2,00; NE]	0,56 [0,15; 2,03] 0,373
Nein	4/30 (13,3)	NE [21,26; NE]	7/26 (26,9)	13,6 [12,06; NE]	0,20 [0,05; 0,82] 0,015
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen: SOC Infections and infestations.					

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_insaesi_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 125: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,155)					
< 65 Jahre	16/25 (64,0)	7,3 [2,37; 17,84]	3/13 (23,1)	12,2 [2,20; NE]	2,12 [0,58; 7,71] 0,244
≥ 65 Jahre	17/33 (51,5)	11,3 [8,02; NE]	19/40 (47,5)	8,4 [3,84; 20,53]	0,76 [0,38; 1,49] 0,421
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,525)					
Männlich	21/40 (52,5)	11,3 [3,78; NE]	16/39 (41,0)	11,8 [3,84; NE]	0,94 [0,47; 1,86] 0,856
Weiblich	12/18 (66,7)	15,2 [1,71; NE]	6/14 (42,9)	8,4 [2,86; NE]	1,17 [0,41; 3,31] 0,770
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,272)					
Asien	6/12 (50,0)	15,2 [2,83; NE]	2/10 (20,0)	6,0 [0,95; NE]	1,67 [0,30; 9,29] 0,554
Europa	22/36 (61,1)	11,3 [7,26; 17,84]	17/27 (63,0)	5,6 [2,79; 12,16]	0,72 [0,37; 1,39] 0,326
Nordamerika	5/10 (50,0)	NE [0,59; NE]	3/16 (18,8)	20,5 [20,53; NE]	5,54 [1,03; 29,96] 0,028
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,707)					
CLL	29/52 (55,8)	13,6 [7,26; 26,71]	19/46 (41,3)	12,2 [3,84; NE]	0,95 [0,52; 1,73] 0,862
SLL	4/6 (66,7)	2,7 [0,72; NE]	3/7 (42,9)	6,0 [5,59; NE]	1,32 [0,29; 6,09] 0,717
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,396)					
0-II	21/36 (58,3)	13,6 [3,65; NE]	12/31 (38,7)	12,2 [5,59; NE]	1,31 [0,62; 2,74] 0,474
III-IV	12/21 (57,1)	11,3 [3,32; NE]	9/21 (42,9)	6,0 [2,86; NE]	0,67 [0,27; 1,70] 0,401
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,712)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
0	14/27 (51,9)	15,8 [8,02; NE]	8/22 (36,4)	11,8 [8,05; NE]	0,91 [0,33; 2,46] 0,848
1	13/22 (59,1)	8,3 [1,61; NE]	12/28 (42,9)	8,4 [2,86; NE]	1,17 [0,51; 2,68] 0,714
2	6/9 (66,7)	3,3 [0,59; NE]	2/3 (66,7)	3,0 [2,00; NE]	1,07 [0,17; 6,84] 0,943
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,924)					
1	8/20 (40,0)	26,7 [1,68; NE]	6/23 (26,1)	20,5 [12,16; NE]	0,96 [0,31; 2,94] 0,939
2	13/20 (65,0)	9,4 [2,37; NE]	8/13 (61,5)	6,0 [2,86; NE]	1,23 [0,45; 3,34] 0,690
3	9/12 (75,0)	5,9 [0,85; 8,38]	7/11 (63,6)	2,4 [1,35; 8,38]	0,85 [0,30; 2,41] 0,795
≥ 4	3/6 (50,0)	13,6 [5,39; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,59; NE]	1,63 [0,10; 26,48] 0,728
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,093)					
Ja	29/54 (53,7)	13,8 [7,26; NE]	21/47 (44,7)	11,8 [5,59; 20,53]	0,87 [0,48; 1,56] 0,640
Nein	4/4 (100,0)	3,5 [0,85; NE]	1/6 (16,7)	NE [2,86; NE]	>100 [0,00; NE] 0,054
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,579)					
Krankheitsprogress	21/40 (52,5)	13,6 [3,78; NE]	12/33 (36,4)	11,8 [8,05; NE]	1,31 [0,64; 2,70] 0,460
Toxizität	8/12 (66,7)	9,4 [0,59; NE]	8/13 (61,5)	3,0 [2,00; NE]	0,64 [0,21; 1,93] 0,414
Andere	4/6 (66,7)	15,2 [2,37; NE]	1/4 (25,0)	NE [0,95; NE]	>100 [0,00; NE] 0,295
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,241)					
< 5 cm	19/35 (54,3)	15,2 [8,38; NE]	10/23 (43,5)	8,4 [2,99; NE]	0,70 [0,31; 1,55] 0,382

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≥ 5 cm	13/21 (61,9)	7,3 [1,71; NE]	10/25 (40,0)	11,8 [3,02; NE]	1,62 [0,69; 3,79] 0,267
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,881)					
≤ 3,5 mg/L	7/16 (43,8)	NE [2,53; NE]	5/18 (27,8)	NE [2,20; NE]	1,55 [0,48; 4,95] 0,458
> 3,5 mg/L	25/40 (62,5)	11,3 [5,39; 17,84]	17/35 (48,6)	8,4 [5,16; NE]	0,91 [0,48; 1,73] 0,775
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,127)					
Ja	9/19 (47,4)	17,8 [7,26; NE]	7/15 (46,7)	5,2 [1,35; NE]	0,55 [0,19; 1,58] 0,259
Nein	22/35 (62,9)	8,0 [2,83; 15,24]	12/34 (35,3)	11,8 [8,05; NE]	1,55 [0,75; 3,19] 0,231
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,777)					
Ja	5/9 (55,6)	3,8 [0,26; NE]	8/15 (53,3)	5,6 [2,00; NE]	1,33 [0,43; 4,12] 0,637
Nein	20/35 (57,1)	13,6 [7,26; NE]	11/26 (42,3)	11,8 [3,02; NE]	1,09 [0,52; 2,31] 0,816
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,062)					
Mutiert	1/5 (20,0)	NE [11,30; NE]	6/11 (54,5)	8,0 [2,00; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,040
Unmutiert	24/38 (63,2)	8,4 [2,53; 15,80]	14/31 (45,2)	8,4 [3,02; NE]	1,48 [0,74; 2,95] 0,260
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,767)					
Ja	11/24 (45,8)	15,8 [5,39; NE]	8/15 (53,3)	11,8 [2,00; NE]	0,66 [0,24; 1,86] 0,433
Nein	6/9 (66,7)	8,4 [1,38; NE]	7/16 (43,8)	8,4 [2,37; NE]	0,88 [0,26; 2,93] 0,845
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,807)					
Ja	8/14 (57,1)	13,8 [1,08; NE]	8/15 (53,3)	8,4 [2,00; NE]	0,76 [0,22; 2,62] 0,658
Nein	17/30 (56,7)	9,4 [2,53; NE]	13/26 (50,0)	11,8 [2,79; NE]	0,90 [0,42; 1,91] 0,785

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen ohne COVID-19: SOC Infections and infestations ohne PTs COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_inoasi_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 126: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
< 65 Jahre	7/25 (28,0)	NE [14,36; NE]	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,190
≥ 65 Jahre	6/33 (18,2)	NE [21,26; NE]	12/40 (30,0)	20,5 [12,02; NE]	0,32 [0,12; 0,87] 0,020
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,674)					
Männlich	10/40 (25,0)	NE [21,26; NE]	10/39 (25,6)	20,5 [12,06; NE]	0,49 [0,19; 1,24] 0,126
Weiblich	3/18 (16,7)	NE [15,80; NE]	2/14 (14,3)	NE [12,02; NE]	0,74 [0,11; 4,72] 0,745
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,799)					
Asien	1/12 (8,3)	NE [7,00; NE]	1/10 (10,0)	NE [0,95; NE]	0,67 [0,03; 16,36] 0,804
Europa	11/36 (30,6)	NE [15,80; NE]	10/27 (37,0)	12,1 [8,05; NE]	0,55 [0,23; 1,33] 0,180
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [1,08; NE]	1/16 (6,3)	NE [20,53; NE]	1,00 [0,06; 15,99] 1,000
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,891)					
CLL	12/52 (23,1)	NE [21,26; NE]	11/46 (23,9)	20,5 [12,02; NE]	0,51 [0,22; 1,18] 0,108
SLL	1/6 (16,7)	NE [1,87; NE]	1/7 (14,3)	NE [12,06; NE]	0,52 [0,03; 8,45] 0,637
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,415)					
0-II	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	4/31 (12,9)	NE [12,02; NE]	0,99 [0,28; 3,56] 0,990
III-IV	6/21 (28,6)	21,3 [8,87; NE]	7/21 (33,3)	12,1 [5,16; NE]	0,51 [0,15; 1,72] 0,269
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	12/54 (22,2)	NE [21,26; NE]	12/47 (25,5)	20,5 [12,02; NE]	0,47 [0,21; 1,09] 0,073

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Nein	1/4 (25,0)	NE [8,87; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,779)					
Krankheitsprogress	10/40 (25,0)	NE [NE; NE]	6/33 (18,2)	20,5 [12,02; NE]	0,84 [0,30; 2,36] 0,738
Toxizität	3/12 (25,0)	21,3 [15,80; NE]	4/13 (30,8)	29,1 [2,79; NE]	0,34 [0,05; 2,13] 0,228
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/4 (25,0)	NE [0,95; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,949)					
< 5 cm	8/35 (22,9)	NE [21,26; NE]	5/23 (21,7)	20,5 [8,05; NE]	0,39 [0,12; 1,30] 0,114
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	NE [15,80; NE]	7/25 (28,0)	29,1 [12,06; NE]	0,65 [0,19; 2,23] 0,492
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,856)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	0,46 [0,02; 10,71] 0,627
> 3,5 mg/L	12/40 (30,0)	NE [15,80; NE]	11/35 (31,4)	20,5 [12,02; NE]	0,57 [0,25; 1,32] 0,184
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,592)					
Ja	7/19 (36,8)	NE [13,60; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,00; NE]	0,61 [0,16; 2,30] 0,458
Nein	6/35 (17,1)	NE [21,26; NE]	7/34 (20,6)	20,5 [12,02; NE]	0,37 [0,12; 1,18] 0,083
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,686)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [0,26; NE]	3/15 (20,0)	20,5 [20,53; NE]	0,37 [0,04; 3,71] 0,384
Nein	11/35 (31,4)	NE [15,80; NE]	8/26 (30,8)	12,1 [8,05; NE]	0,47 [0,18; 1,23] 0,117
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,176)					
Mutiert	1/5 (20,0)	21,3 [NE; NE]	4/11 (36,4)	8,0 [2,00; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,098

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Unmutiert	11/38 (28,9)	NE [15,80; NE]	7/31 (22,6)	20,5 [12,02; NE]	0,98 [0,35; 2,76] 0,967
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,413)					
Ja	6/14 (42,9)	NE [11,79; NE]	5/15 (33,3)	12,0 [2,00; NE]	0,56 [0,15; 2,03] 0,373
Nein	4/30 (13,3)	NE [21,26; NE]	7/26 (26,9)	20,5 [12,06; NE]	0,30 [0,09; 1,07] 0,052
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen ohne COVID-19: SOC Infections and infestations ohne PTs COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ino3aesi_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 127: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,429)					
< 65 Jahre	14/25 (56,0)	13,8 [3,32; NE]	3/13 (23,1)	12,2 [2,20; NE]	1,81 [0,49; 6,65] 0,368
≥ 65 Jahre	14/33 (42,4)	26,7 [8,02; NE]	12/40 (30,0)	11,8 [6,01; NE]	1,10 [0,50; 2,44] 0,808
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,865)					
Männlich	17/40 (42,5)	NE [6,24; NE]	10/39 (25,6)	12,2 [11,76; NE]	1,41 [0,63; 3,16] 0,408
Weiblich	11/18 (61,1)	15,2 [1,71; NE]	5/14 (35,7)	8,4 [2,86; NE]	1,29 [0,42; 3,97] 0,661
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,251)					
Asien	6/12 (50,0)	15,2 [2,83; NE]	2/10 (20,0)	6,0 [1,48; NE]	1,47 [0,27; 7,89] 0,652
Europa	17/36 (47,2)	17,8 [8,02; NE]	11/27 (40,7)	11,8 [3,84; NE]	0,93 [0,42; 2,04] 0,857
Nordamerika	5/10 (50,0)	NE [0,59; NE]	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	5,54 [1,03; 29,96] 0,028
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,936)					
CLL	24/52 (46,2)	15,2 [8,02; NE]	12/46 (26,1)	NE [8,38; NE]	1,34 [0,66; 2,74] 0,416
SLL	4/6 (66,7)	2,7 [0,72; NE]	3/7 (42,9)	6,0 [5,59; NE]	1,32 [0,29; 6,09] 0,717
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,995)					
0-II	18/36 (50,0)	15,2 [5,39; NE]	10/31 (32,3)	12,2 [8,38; NE]	1,36 [0,61; 3,04] 0,449
III-IV	10/21 (47,6)	17,8 [3,32; NE]	5/21 (23,8)	11,8 [3,84; NE]	1,22 [0,40; 3,73] 0,729
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,934)					
0	12/27 (44,4)	17,8 [8,02; NE]	6/22 (27,3)	12,2 [11,76; NE]	1,29 [0,44; 3,78] 0,640

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
1	11/22 (50,0)	9,4 [1,71; NE]	8/28 (28,6)	8,4 [5,59; NE]	1,32 [0,51; 3,40] 0,562
2	5/9 (55,6)	15,2 [0,59; NE]	1/3 (33,3)	NE [3,02; NE]	0,88 [0,08; 9,06] 0,911
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,924)					
1	6/20 (30,0)	26,7 [2,83; NE]	3/23 (13,0)	NE [12,16; NE]	1,70 [0,40; 7,24] 0,470
2	13/20 (65,0)	9,4 [2,37; NE]	6/13 (46,2)	11,8 [2,99; NE]	2,02 [0,67; 6,07] 0,203
3	7/12 (58,3)	8,0 [1,61; NE]	5/11 (45,5)	8,4 [1,35; NE]	0,97 [0,29; 3,18] 0,969
≥ 4	2/6 (33,3)	15,2 [5,39; NE]	1/6 (16,7)	NE [5,59; NE]	1,63 [0,10; 26,48] 0,728
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,164)					
Ja	24/54 (44,4)	17,8 [8,38; NE]	14/47 (29,8)	12,2 [8,38; NE]	1,18 [0,60; 2,34] 0,630
Nein	4/4 (100,0)	3,5 [0,85; NE]	1/6 (16,7)	NE [2,86; NE]	>100 [0,00; NE] 0,054
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,733)					
Krankheitsprogress	17/40 (42,5)	17,8 [7,26; NE]	8/33 (24,2)	12,2 [8,38; NE]	1,62 [0,69; 3,80] 0,262
Toxizität	7/12 (58,3)	9,4 [0,59; NE]	6/13 (46,2)	5,6 [2,37; NE]	0,92 [0,29; 2,95] 0,878
Andere	4/6 (66,7)	15,2 [2,37; NE]	1/4 (25,0)	NE [1,48; NE]	>100 [0,00; NE] 0,295
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,636)					
< 5 cm	17/35 (48,6)	17,8 [8,38; NE]	6/23 (26,1)	NE [6,01; NE]	1,16 [0,45; 3,04] 0,747
≥ 5 cm	10/21 (47,6)	8,0 [1,74; NE]	7/25 (28,0)	11,8 [3,84; NE]	1,92 [0,72; 5,16] 0,189
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,895)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
≤ 3,5 mg/L	7/16 (43,8)	NE [2,53; NE]	4/18 (22,2)	NE [2,86; NE]	1,94 [0,56; 6,73] 0,288
> 3,5 mg/L	20/40 (50,0)	15,2 [8,02; NE]	11/35 (31,4)	12,2 [6,01; NE]	1,25 [0,58; 2,67] 0,569
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,224)					
Ja	6/19 (31,6)	NE [13,77; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,86; NE]	0,73 [0,19; 2,76] 0,639
Nein	20/35 (57,1)	8,4 [3,32; NE]	9/34 (26,5)	NE [8,38; NE]	2,01 [0,90; 4,49] 0,083
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,589)					
Ja	4/9 (44,4)	NE [0,59; NE]	6/15 (40,0)	NE [2,20; NE]	1,42 [0,40; 5,07] 0,604
Nein	16/35 (45,7)	17,8 [8,02; NE]	7/26 (26,9)	NE [8,38; NE]	1,57 [0,64; 3,87] 0,317
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,285)					
Mutiert	1/5 (20,0)	NE [11,30; NE]	3/11 (27,3)	12,2 [2,86; NE]	0,35 [0,03; 4,03] 0,387
Unmutiert	19/38 (50,0)	13,8 [5,39; NE]	10/31 (32,3)	NE [3,84; NE]	1,60 [0,73; 3,47] 0,232
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,700)					
Ja	9/24 (37,5)	17,8 [7,26; NE]	5/15 (33,3)	11,8 [2,20; NE]	0,81 [0,25; 2,60] 0,725
Nein	6/9 (66,7)	8,4 [1,38; NE]	6/16 (37,5)	12,2 [2,37; NE]	1,20 [0,35; 4,09] 0,770
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,759)					
Ja	5/14 (35,7)	NE [1,25; NE]	5/15 (33,3)	12,2 [2,99; NE]	0,95 [0,22; 4,16] 0,949
Nein	15/30 (50,0)	11,3 [5,39; NE]	9/26 (34,6)	11,8 [3,84; NE]	1,15 [0,48; 2,72] 0,753

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen ohne COVID-19: SOC Infections and infestations ohne PTs COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ino2aesi_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 05:25

Tabelle 128: Subgruppen für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Infektionen ohne COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
< 65 Jahre	7/25 (28,0)	NE [14,36; NE]	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,199
≥ 65 Jahre	6/33 (18,2)	NE [21,26; NE]	12/40 (30,0)	12,1 [12,02; NE]	0,29 [0,11; 0,81] 0,013
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,875)					
Männlich	10/40 (25,0)	NE [21,26; NE]	9/39 (23,1)	20,5 [12,06; NE]	0,51 [0,20; 1,35] 0,169
Weiblich	3/18 (16,7)	NE [15,80; NE]	3/14 (21,4)	NE [6,01; NE]	0,37 [0,07; 2,07] 0,244
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,211)					
Asien	1/12 (8,3)	NE [10,45; NE]	2/10 (20,0)	6,0 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,052
Europa	11/36 (30,6)	NE [15,80; NE]	9/27 (33,3)	12,1 [12,02; NE]	0,60 [0,24; 1,49] 0,269
Nordamerika	1/10 (10,0)	NE [1,08; NE]	1/16 (6,3)	NE [20,53; NE]	1,00 [0,06; 15,99] 1,000
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,331)					
CLL	12/52 (23,1)	NE [21,26; NE]	10/46 (21,7)	20,5 [12,02; NE]	0,53 [0,22; 1,27] 0,149
SLL	1/6 (16,7)	NE [1,61; NE]	2/7 (28,6)	9,0 [6,01; NE]	0,18 [0,02; 2,13] 0,133
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,172)					
0-II	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	3/31 (9,7)	NE [12,02; NE]	1,26 [0,31; 5,10] 0,747
III-IV	6/21 (28,6)	21,3 [10,45; NE]	8/21 (38,1)	12,1 [5,16; NE]	0,36 [0,11; 1,18] 0,080
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,165)					
0	4/27 (14,8)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7)	29,1 [12,06; NE]	0,23 [0,06; 0,90] 0,024

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
1	8/22 (36,4)	21,3 [10,45; NE]	6/28 (21,4)	20,5 [6,01; NE]	0,96 [0,32; 2,94] 0,950
2	1/9 (11,1)	NE [1,68; NE]	1/3 (33,3)	NE [2,00; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
Ja	12/54 (22,2)	NE [21,26; NE]	12/47 (25,5)	20,5 [12,02; NE]	0,45 [0,19; 1,03] 0,052
Nein	1/4 (25,0)	NE [8,87; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,990)					
Krankheitsprogress	10/40 (25,0)	NE [NE; NE]	7/33 (21,2)	20,5 [12,02; NE]	0,69 [0,26; 1,85] 0,455
Toxizität	3/12 (25,0)	21,3 [15,80; NE]	3/13 (23,1)	29,1 [2,79; NE]	0,45 [0,06; 3,64] 0,447
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/4 (25,0)	NE [0,95; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,553)					
< 5 cm	8/35 (22,9)	NE [21,26; NE]	6/23 (26,1)	12,0 [8,05; NE]	0,29 [0,09; 0,94] 0,030
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	NE [15,80; NE]	6/25 (24,0)	29,1 [12,06; NE]	0,77 [0,21; 2,78] 0,684
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,859)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	0,46 [0,02; 10,71] 0,627
> 3,5 mg/L	12/40 (30,0)	NE [15,80; NE]	11/35 (31,4)	12,1 [12,02; NE]	0,53 [0,23; 1,23] 0,133
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,653)					
Ja	7/19 (36,8)	NE [13,60; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,00; NE]	0,61 [0,16; 2,30] 0,458
Nein	6/35 (17,1)	NE [21,26; NE]	6/34 (17,6)	20,5 [12,02; NE]	0,40 [0,12; 1,32] 0,123
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,616)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Ja	1/9 (11,1)	NE [0,26; NE]	3/15 (20,0)	20,5 [20,53; NE]	0,37 [0,04; 3,71] 0,384
Nein	11/35 (31,4)	NE [15,80; NE]	7/26 (26,9)	12,1 [8,05; NE]	0,51 [0,19; 1,41] 0,190
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,130)					
Mutiert	1/5 (20,0)	21,3 [NE; NE]	4/11 (36,4)	8,0 [2,00; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,098
Unmutiert	11/38 (28,9)	NE [15,80; NE]	6/31 (19,4)	20,5 [12,02; NE]	1,15 [0,38; 3,45] 0,802
TP53-Mutation (p-Wert des Interaktionsterms: 0,517)					
Ja	6/14 (42,9)	NE [11,96; NE]	5/15 (33,3)	12,0 [2,00; NE]	0,56 [0,15; 2,03] 0,373
Nein	4/30 (13,3)	NE [21,26; NE]	6/26 (23,1)	20,5 [12,06; NE]	0,34 [0,09; 1,25] 0,090
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; SOC: System Organ Class; TP53: Tumor-Suppressor Protein 53. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Infektionen ohne COVID-19: SOC Infections and infestations ohne PTs COVID-19, COVID-19 pneumonia, Coronavirus infection, SARS-CoV-2 test positive.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_inosaesi_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 129: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis: Neutropenie (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,976)					
< 65 Jahre	8/25 (32,0)	NE [11,10; NE]	5/13 (38,5)	NE [0,99; NE]	0,73 [0,23; 2,33] 0,593
≥ 65 Jahre	7/33 (21,2)	NE [NE; NE]	10/40 (25,0)	NE [NE; NE]	0,65 [0,25; 1,73] 0,390
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,605)					
Männlich	10/40 (25,0)	NE [22,11; NE]	10/39 (25,6)	NE [NE; NE]	0,79 [0,32; 1,95] 0,605
Weiblich	5/18 (27,8)	NE [5,39; NE]	5/14 (35,7)	NE [1,84; NE]	0,52 [0,14; 1,88] 0,309
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,267)					
CLL	14/52 (26,9)	NE [22,11; NE]	12/46 (26,1)	NE [NE; NE]	0,85 [0,39; 1,86] 0,682
SLL	1/6 (16,7)	NE [3,94; NE]	3/7 (42,9)	5,9 [0,13; NE]	0,23 [0,02; 2,26] 0,172
Rai-Stadium (p-Wert des Interaktionsterms: 0,145)					
0-II	10/36 (27,8)	NE [22,11; NE]	7/31 (22,6)	NE [NE; NE]	1,02 [0,37; 2,76] 0,976
III-IV	5/21 (23,8)	NE [NE; NE]	8/21 (38,1)	5,9 [1,81; NE]	0,41 [0,13; 1,26] 0,109
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,314)					
0	5/27 (18,5)	NE [22,11; NE]	9/22 (40,9)	NE [1,87; NE]	0,42 [0,14; 1,27] 0,114
1	7/22 (31,8)	NE [5,39; NE]	6/28 (21,4)	NE [5,95; NE]	1,15 [0,38; 3,48] 0,803
2	3/9 (33,3)	NE [1,64; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,367
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (p-Wert des Interaktionsterms: 0,952)					
1	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4)	NE [2,43; NE]	0,39 [0,10; 1,51] 0,158

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
2	6/20 (30,0)	NE [4,50; NE]	6/13 (46,2)	5,9 [1,81; NE]	0,59 [0,18; 1,97] 0,389
3	4/12 (33,3)	NE [3,71; NE]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,103
≥ 4	2/6 (33,3)	22,1 [11,10; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,13; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,662)					
Ja	13/54 (24,1)	NE [22,11; NE]	13/47 (27,7)	NE [NE; NE]	0,69 [0,32; 1,51] 0,357
Nein	2/4 (50,0)	NE [3,71; NE]	2/6 (33,3)	NE [1,81; NE]	2,11 [0,19; 23,75] 0,538
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,155)					
Krankheitsprogress	11/40 (27,5)	NE [22,11; NE]	7/33 (21,2)	NE [NE; NE]	1,11 [0,42; 2,96] 0,837
Toxizität	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	3/13 (23,1)	NE [1,81; NE]	0,30 [0,03; 2,91] 0,271
Andere	3/6 (50,0)	NE [0,26; NE]	4/4 (100,0)	2,8 [0,95; NE]	0,29 [0,05; 1,75] 0,149
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,477)					
< 5 cm	10/35 (28,6)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1)	NE [5,03; NE]	0,91 [0,32; 2,58] 0,865
≥ 5 cm	4/21 (19,0)	22,1 [22,11; NE]	7/25 (28,0)	NE [4,27; NE]	0,51 [0,15; 1,77] 0,283
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,704)					
≤ 3,5 mg/L	3/16 (18,8)	NE [3,94; NE]	5/18 (27,8)	NE [4,27; NE]	0,71 [0,17; 2,99] 0,638
> 3,5 mg/L	11/40 (27,5)	NE [22,11; NE]	10/35 (28,6)	NE [5,95; NE]	0,74 [0,31; 1,76] 0,493
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,318)					
Ja	3/19 (15,8)	NE [NE; NE]	4/15 (26,7)	NE [1,81; NE]	0,34 [0,07; 1,63] 0,160

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Nein	11/35 (31,4)	NE [11,10; NE]	10/34 (29,4)	NE [5,03; NE]	0,87 [0,37; 2,08] 0,761
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,197)					
Ja	2/9 (22,2)	NE [0,26; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	3,58 [0,32; 39,73] 0,268
Nein	8/35 (22,9)	NE [22,11; NE]	7/26 (26,9)	NE [5,03; NE]	0,58 [0,20; 1,68] 0,306
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,991)					
Mutiert	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	3/11 (27,3)	NE [1,81; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,267
Unmutiert	11/38 (28,9)	22,1 [22,11; NE]	5/31 (16,1)	NE [NE; NE]	1,70 [0,58; 4,95] 0,326
Komplexer Karyotyp (p-Wert des Interaktionsterms: 0,923)					
Ja	7/24 (29,2)	22,1 [22,11; NE]	3/15 (20,0)	NE [2,43; NE]	0,94 [0,23; 3,89] 0,931
Nein	3/9 (33,3)	NE [1,64; NE]	4/16 (25,0)	NE [5,03; NE]	1,41 [0,31; 6,44] 0,652
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Neutropenie PTs: Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutropenic sepsis, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_neaes_i_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Tabelle 130: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 : Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,340)					
< 65 Jahre	4/25 (16,0)	NE [22,11; NE]	4/13 (30,8)	NE [1,45; NE]	0,39 [0,09; 1,78] 0,211
≥ 65 Jahre	6/33 (18,2)	NE [NE; NE]	7/40 (17,5)	NE [NE; NE]	0,84 [0,28; 2,53] 0,762
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,587)					
Männlich	7/40 (17,5)	NE [22,11; NE]	7/39 (17,9)	NE [NE; NE]	0,72 [0,24; 2,15] 0,561
Weiblich	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	4/14 (28,6)	NE [5,03; NE]	0,51 [0,11; 2,36] 0,382
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
CLL	10/52 (19,2)	NE [22,11; NE]	8/46 (17,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,36; 2,36] 0,861
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	3/7 (42,9)	5,9 [0,13; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,037
ECOG Performance Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,648)					
0	4/27 (14,8)	NE [22,11; NE]	6/22 (27,3)	NE [5,03; NE]	0,52 [0,14; 1,91] 0,315
1	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	5/28 (17,9)	NE [5,95; NE]	0,94 [0,27; 3,34] 0,928
2	1/9 (11,1)	NE [1,64; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,993)					
Ja	10/54 (18,5)	NE [22,11; NE]	10/47 (21,3)	NE [NE; NE]	0,72 [0,29; 1,75] 0,464
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [1,81; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Grund für den Abbruch der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,459)					

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Krankheitsprogress	9/40 (22,5)	NE [22,11; NE]	5/33 (15,2)	NE [NE; NE]	1,24 [0,40; 3,86] 0,705
Toxizität	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	3/13 (23,1)	NE [1,81; NE]	0,30 [0,03; 2,91] 0,271
Andere	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	3/4 (75,0)	3,2 [1,02; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,027
Bulky-Disease (p-Wert des Interaktionsterms: 0,309)					
< 5 cm	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	3/23 (13,0)	NE [5,95; NE]	1,29 [0,33; 5,09] 0,712
≥ 5 cm	3/21 (14,3)	22,1 [22,11; NE]	6/25 (24,0)	NE [NE; NE]	0,46 [0,11; 1,86] 0,263
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,483)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	3/18 (16,7)	NE [5,03; NE]	0,36 [0,04; 3,49] 0,359
> 3,5 mg/L	8/40 (20,0)	NE [22,11; NE]	8/35 (22,9)	NE [NE; NE]	0,67 [0,25; 1,83] 0,434
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,765)					
Ja	3/19 (15,8)	NE [NE; NE]	3/15 (20,0)	NE [2,43; NE]	0,50 [0,10; 2,57] 0,395
Nein	6/35 (17,1)	NE [22,11; NE]	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	0,69 [0,23; 2,10] 0,512
Chromosomenanomalie del(11q) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,649)					
Ja	1/9 (11,1)	NE [0,49; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	1,66 [0,10; 26,60] 0,718
Nein	7/35 (20,0)	NE [22,11; NE]	5/26 (19,2)	NE [NE; NE]	0,73 [0,22; 2,45] 0,610
IGHV-Status (p-Wert des Interaktionsterms: 0,992)					
Mutiert	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	3/11 (27,3)	NE [1,81; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,267
Unmutiert	9/38 (23,7)	NE [22,11; NE]	3/31 (9,7)	NE [NE; NE]	2,32 [0,62; 8,66] 0,200

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Neutropenie PTs: Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutropenic sepsis, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ne3aesi_sub_safa_a.rtf
 Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
 07DEC2024 / 05:25

Tabelle 131: Subgruppen für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad < 3: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,238)					
< 65 Jahre	7/25 (28,0)	24,9 [24,87; NE]	3/13 (23,1)	NE [1,84; NE]	0,95 [0,23; 3,91] 0,939
≥ 65 Jahre	1/33 (3,0)	NE [NE; NE]	4/40 (10,0)	NE [NE; NE]	0,23 [0,02; 2,04] 0,148
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,800)					
Männlich	5/40 (12,5)	NE [24,87; NE]	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	0,92 [0,26; 3,20] 0,895
Weiblich	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	2/14 (14,3)	NE [6,08; NE]	0,49 [0,08; 3,06] 0,436
Histologie (p-Wert des Interaktionsterms: 0,975)					
CLL	7/52 (13,5)	NE [24,87; NE]	6/46 (13,0)	NE [NE; NE]	0,78 [0,26; 2,37] 0,657
SLL	1/6 (16,7)	NE [3,94; NE]	1/7 (14,3)	NE [6,08; NE]	0,63 [0,04; 10,31] 0,746
Unmittelbar vorangegangene Therapie mit einem BTKi (p-Wert des Interaktionsterms: 0,419)					
Ja	6/54 (11,1)	NE [24,87; NE]	6/47 (12,8)	NE [NE; NE]	0,63 [0,20; 1,99] 0,425
Nein	2/4 (50,0)	NE [3,71; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,67; NE]	2,11 [0,19; 23,75] 0,538
Beta2-Microglobulin (p-Wert des Interaktionsterms: 0,572)					
≤ 3,5 mg/L	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	3/18 (16,7)	NE [4,67; NE]	0,77 [0,13; 4,59] 0,769
> 3,5 mg/L	6/40 (15,0)	NE [24,87; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	0,96 [0,26; 3,47] 0,945
Chromosomenanomalie del(17p) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,431)					
Ja	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	0,29 [0,01; 6,03] 0,408
Nein	7/35 (20,0)	24,9 [24,87; NE]	5/34 (14,7)	NE [NE; NE]	1,07 [0,34; 3,41] 0,902

Subgruppe	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; Safety Analysis Set. Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase(-Inhibitor); CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Neutropenie PTs: Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutropenic sepsis, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_tte_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ne2aesi_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 05:25

Table 132: Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Alanine aminotransferase increased - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,458)					
< 65 years	2/25 (8,0)	NE [NE; NE]	3/13 (23,1)	NE [1,84; NE]	0,14 [0,01; 1,39] 0,052
≥ 65 years	1/33 (3,0)	NE [NE; NE]	11/40 (27,5)	NE [6,05; NE]	0,08 [0,01; 0,64] 0,002
Sex (p-value of the interaction term: 0,991)					
Male	3/40 (7,5)	NE [NE; NE]	8/39 (20,5)	NE [NE; NE]	0,26 [0,07; 1,03] 0,041
Female	0/18 (0,0)	NE [NE; NE]	6/14 (42,9)	6,0 [1,38; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,002
Histology (p-value of the interaction term: 1,000)					
CLL	3/52 (5,8)	NE [NE; NE]	14/46 (30,4)	NE [6,05; NE]	0,13 [0,04; 0,46] <0,001
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	3/54 (5,6)	NE [NE; NE]	14/47 (29,8)	NE [6,05; NE]	0,13 [0,04; 0,46] <0,001
No	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,221)					
Disease Progression	1/40 (2,5)	NE [NE; NE]	10/33 (30,3)	NE [3,45; NE]	0,06 [0,01; 0,47] <0,001
Toxicity	2/12 (16,7)	NE [14,55; NE]	2/13 (15,4)	NE [2,04; NE]	0,60 [0,07; 5,00] 0,637
Other	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/4 (25,0)	NE [1,35; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,991)					
≤ 3,5 mg/L	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	7/18 (38,9)	NE [1,41; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
> 3,5 mg/L	3/40 (7,5)	NE [NE; NE]	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	0,25 [0,06; 1,02] 0,038

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,919)					
Yes	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	5/15 (33,3)	NE [2,04; NE]	0,11 [0,01; 0,96] 0,016
No	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	9/34 (26,5)	NE [6,05; NE]	0,14 [0,03; 0,67] 0,005
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,136)					
Yes	1/9 (11,1)	NE [3,71; NE]	3/15 (20,0)	NE [2,04; NE]	0,54 [0,05; 5,29] 0,589
No	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	11/26 (42,3)	NE [1,48; NE]	0,05 [0,01; 0,40] <0,001
IGHV (p-value of the interaction term: 0,995)					
Mutated	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	4/11 (36,4)	NE [1,35; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,053
Unmutated	1/38 (2,6)	NE [NE; NE]	10/31 (32,3)	NE [2,30; NE]	0,06 [0,01; 0,47] <0,001
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,991)					
Yes	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	3/15 (20,0)	NE [3,45; NE]	0,69 [0,11; 4,15] 0,682
No	0/30 (0,0)	NE [NE; NE]	10/26 (38,5)	NE [2,04; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; SLL: small lymphocytic lymphoma; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppa001_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:21

Table 133: Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Aspartate aminotransferase increased - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,281)					
< 65 years	2/25 (8,0)	NE [NE; NE]	1/13 (7,7)	NE [NE; NE]	0,43 [0,03; 7,19] 0,546
≥ 65 years	2/33 (6,1)	NE [NE; NE]	10/40 (25,0)	NE [NE; NE]	0,19 [0,04; 0,85] 0,015
Sex (p-value of the interaction term: 0,991)					
Male	4/40 (10,0)	NE [NE; NE]	6/39 (15,4)	NE [NE; NE]	0,49 [0,13; 1,82] 0,278
Female	0/18 (0,0)	NE [NE; NE]	5/14 (35,7)	NE [1,45; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,005
Histology (p-value of the interaction term: 0,991)					
CLL	3/52 (5,8)	NE [NE; NE]	11/46 (23,9)	NE [NE; NE]	0,17 [0,05; 0,64] 0,003
SLL	1/6 (16,7)	NE [2,14; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,097)					
0-II	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	10/31 (32,3)	NE [6,05; NE]	0,14 [0,03; 0,64] 0,003
III-IV	2/21 (9,5)	NE [NE; NE]	1/21 (4,8)	NE [NE; NE]	1,44 [0,11; 19,28] 0,783
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	4/54 (7,4)	NE [NE; NE]	11/47 (23,4)	NE [NE; NE]	0,24 [0,07; 0,76] 0,009
No	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,344)					
Disease Progression	2/40 (5,0)	NE [NE; NE]	8/33 (24,2)	NE [6,05; NE]	0,17 [0,04; 0,80] 0,011
Toxicity	2/12 (16,7)	NE [14,55; NE]	1/13 (7,7)	NE [NE; NE]	1,04 [0,08; 13,27] 0,974

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Other	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/4 (25,0)	NE [1,35; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,994)					
≤ 3,5 mg/L	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	5/18 (27,8)	NE [1,84; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,015
> 3,5 mg/L	4/40 (10,0)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	0,44 [0,12; 1,60] 0,201
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,944)					
Yes	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	3/15 (20,0)	NE [1,84; NE]	0,23 [0,02; 2,17] 0,158
No	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	8/34 (23,5)	NE [NE; NE]	0,24 [0,06; 0,97] 0,031
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,242)					
Yes	1/9 (11,1)	NE [3,71; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	0,68 [0,06; 7,56] 0,754
No	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	9/26 (34,6)	NE [1,84; NE]	0,14 [0,03; 0,63] 0,003
IGHV (p-value of the interaction term: 0,995)					
Mutated	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	3/11 (27,3)	NE [1,48; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,115
Unmutated	2/38 (5,3)	NE [NE; NE]	8/31 (25,8)	NE [NE; NE]	0,17 [0,04; 0,82] 0,013
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; SLL: small lymphocytic lymphoma. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppa004_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:21

Table 134: Subgroups: Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Diarrhoea - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,499)					
< 65 years	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	4/13 (30,8)	10,3 [3,68; NE]	0,06 [0,01; 0,64] 0,004
≥ 65 years	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	11/40 (27,5)	NE [7,29; NE]	0,19 [0,05; 0,70] 0,006
Sex (p-value of the interaction term: 0,683)					
Male	3/40 (7,5)	NE [NE; NE]	11/39 (28,2)	NE [6,41; NE]	0,15 [0,04; 0,55] 0,001
Female	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	4/14 (28,6)	NE [2,83; NE]	0,08 [0,01; 0,83] 0,011
Histology (p-value of the interaction term: 0,994)					
CLL	4/52 (7,7)	NE [NE; NE]	14/46 (30,4)	NE [6,41; NE]	0,15 [0,05; 0,46] <0,001
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/7 (14,3)	NE [5,62; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,144)					
0-II	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	12/31 (38,7)	10,3 [6,41; NE]	0,08 [0,02; 0,37] <0,001
III-IV	2/21 (9,5)	NE [NE; NE]	2/21 (9,5)	NE [5,62; NE]	0,53 [0,07; 3,87] 0,524
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,359)					
1	1/20 (5,0)	NE [NE; NE]	9/23 (39,1)	6,4 [2,83; NE]	0,06 [0,01; 0,49] <0,001
2	1/20 (5,0)	NE [NE; NE]	4/13 (30,8)	10,3 [5,62; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,006
3	2/12 (16,7)	NE [10,58; NE]	2/11 (18,2)	NE [1,84; NE]	0,79 [0,10; 6,02] 0,822
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,274)					

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Yes	3/54 (5,6)	NE [NE; NE]	14/47 (29,8)	NE [6,41; NE]	0,10 [0,03; 0,38] <0,001
No	1/4 (25,0)	NE [2,10; NE]	1/6 (16,7)	NE [3,68; NE]	1,00 [0,06; 15,99] 1,000
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,669)					
Disease Progression	2/40 (5,0)	NE [NE; NE]	10/33 (30,3)	NE [6,41; NE]	0,10 [0,02; 0,47] <0,001
Toxicity	1/12 (8,3)	NE [14,69; NE]	4/13 (30,8)	NE [1,84; NE]	0,12 [0,01; 1,25] 0,046
Other	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	1/4 (25,0)	NE [2,83; NE]	0,41 [0,03; 6,62] 0,515
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,993)					
< 5 cm	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	9/23 (39,1)	7,3 [3,68; NE]	0,10 [0,03; 0,41] <0,001
≥ 5 cm	0/21 (0,0)	NE [NE; NE]	4/25 (16,0)	NE [10,25; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,039
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,715)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	5/18 (27,8)	NE [1,84; NE]	0,19 [0,02; 1,68] 0,098
> 3,5 mg/L	3/40 (7,5)	NE [NE; NE]	10/35 (28,6)	NE [6,41; NE]	0,14 [0,04; 0,54] 0,001
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,994)					
Yes	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	5/15 (33,3)	7,3 [1,84; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,001
No	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	8/34 (23,5)	NE [10,25; NE]	0,28 [0,08; 0,99] 0,037
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,069)					
Yes	2/9 (22,2)	NE [5,55; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,07; NE]	0,74 [0,13; 4,15] 0,728
No	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	9/26 (34,6)	10,3 [3,78; NE]	0,04 [0,01; 0,36] <0,001
IGHV (p-value of the interaction term: 0,242)					

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Mutated	1/5 (20,0)	NE [10,58; NE]	4/11 (36,4)	NE [2,83; NE]	0,26 [0,03; 2,58] 0,224
Unmutated	1/38 (2,6)	NE [NE; NE]	10/31 (32,3)	NE [7,29; NE]	0,05 [0,01; 0,39] <0,001
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,994)					
Yes	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	4/15 (26,7)	NE [6,41; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,005
No	3/30 (10,0)	NE [NE; NE]	10/26 (38,5)	NE [3,68; NE]	0,16 [0,04; 0,61] 0,002
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; SLL: small lymphocytic lymphoma; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppa010_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 135: Subgroups: Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Fatigue - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,550)					
< 65 years	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	2/13 (15,4)	17,9 [17,94; NE]	0,11 [0,01; 1,35] 0,048
≥ 65 years	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	7/40 (17,5)	NE [10,35; NE]	0,25 [0,06; 1,03] 0,042
Sex (p-value of the interaction term: 0,959)					
Male	3/40 (7,5)	NE [NE; NE]	7/39 (17,9)	17,9 [12,91; NE]	0,16 [0,04; 0,68] 0,006
Female	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	2/14 (14,3)	NE [10,35; NE]	0,20 [0,02; 2,35] 0,163
Histology (p-value of the interaction term: 0,994)					
CLL	4/52 (7,7)	NE [NE; NE]	7/46 (15,2)	NE [12,91; NE]	0,23 [0,06; 0,83] 0,017
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/7 (28,6)	10,3 [0,46; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,114
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	4/54 (7,4)	NE [NE; NE]	9/47 (19,1)	NE [12,91; NE]	0,18 [0,05; 0,63] 0,003
No	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,913)					
Disease Progression	3/40 (7,5)	NE [NE; NE]	8/33 (24,2)	17,9 [10,35; NE]	0,18 [0,05; 0,68] 0,005
Toxicity	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	1/13 (7,7)	NE [NE; NE]	0,33 [0,01; 7,49] 0,478
Other	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; SLL: small lymphocytic lymphoma. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppa011_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:21

Table 136: Subgroups: Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Nausea - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Sex (p-value of the interaction term: 0,380)					
Male	2/40 (5,0)	NE [24,18; NE]	7/39 (17,9)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,004
Female	5/18 (27,8)	NE [10,68; NE]	5/14 (35,7)	NE [0,46; NE]	0,56 [0,16; 2,02] 0,371
Histology (p-value of the interaction term: 0,994)					
CLL	7/52 (13,5)	NE [24,18; NE]	11/46 (23,9)	NE [NE; NE]	0,34 [0,12; 0,96] 0,034
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/7 (14,3)	NE [3,78; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,272)					
0-II	3/36 (8,3)	NE [24,18; NE]	8/31 (25,8)	NE [6,51; NE]	0,20 [0,04; 0,93] 0,023
III-IV	4/21 (19,0)	NE [10,68; NE]	3/21 (14,3)	NE [NE; NE]	0,74 [0,15; 3,82] 0,723
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,482)					
0	1/27 (3,7)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7)	NE [6,51; NE]	0,17 [0,02; 1,49] 0,071
1	5/22 (22,7)	24,2 [NE; NE]	7/28 (25,0)	NE [5,39; NE]	0,49 [0,14; 1,73] 0,259
2	1/9 (11,1)	NE [1,64; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,854)					
1	3/20 (15,0)	NE [24,18; NE]	7/23 (30,4)	NE [4,44; NE]	0,28 [0,06; 1,37] 0,095
2	2/20 (10,0)	NE [NE; NE]	1/13 (7,7)	NE [NE; NE]	0,45 [0,03; 7,18] 0,560
3	2/12 (16,7)	NE [10,68; NE]	3/11 (27,3)	NE [0,46; NE]	0,44 [0,07; 2,85] 0,379
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [3,78; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,386

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,899)					
Yes	6/54 (11,1)	NE [24,18; NE]	10/47 (21,3)	NE [NE; NE]	0,31 [0,10; 0,94] 0,029
No	1/4 (25,0)	NE [3,68; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,03; NE]	0,42 [0,04; 4,81] 0,471
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,744)					
Disease Progression	5/40 (12,5)	NE [24,18; NE]	9/33 (27,3)	NE [5,39; NE]	0,27 [0,08; 0,89] 0,023
Toxicity	2/12 (16,7)	NE [3,68; NE]	2/13 (15,4)	NE [NE; NE]	0,94 [0,13; 6,75] 0,950
Other	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,301)					
< 5 cm	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1)	NE [5,39; NE]	0,31 [0,08; 1,14] 0,064
≥ 5 cm	3/21 (14,3)	24,2 [24,18; NE]	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	0,67 [0,11; 4,13] 0,667
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,994)					
≤ 3,5 mg/L	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,065
> 3,5 mg/L	6/40 (15,0)	NE [24,18; NE]	9/35 (25,7)	NE [6,51; NE]	0,34 [0,11; 1,06] 0,051
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,370)					
Yes	3/19 (15,8)	24,2 [24,18; NE]	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	0,88 [0,06; 11,97] 0,923
No	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	10/34 (29,4)	NE [5,39; NE]	0,30 [0,09; 0,98] 0,036
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,991)					
Yes	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	5/15 (33,3)	NE [0,46; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,067
No	7/35 (20,0)	NE [24,18; NE]	4/26 (15,4)	NE [NE; NE]	0,87 [0,24; 3,20] 0,840
IGHV (p-value of the interaction term: 0,776)					

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Mutated	1/5 (20,0)	NE [1,94; NE]	4/11 (36,4)	6,5 [0,10; NE]	0,38 [0,04; 3,44] 0,373
Unmutated	6/38 (15,8)	NE [24,18; NE]	6/31 (19,4)	NE [NE; NE]	0,50 [0,15; 1,71] 0,264
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,633)					
Yes	2/14 (14,3)	24,2 [NE; NE]	2/15 (13,3)	NE [5,39; NE]	0,47 [0,04; 5,40] 0,537
No	5/30 (16,7)	NE [NE; NE]	8/26 (30,8)	NE [4,44; NE]	0,37 [0,12; 1,18] 0,083
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; SLL: small lymphocytic lymphoma; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppa015_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:21

Table 137: Subgroups: Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Pyrexia - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,664)					
< 65 years	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	2/13 (15,4)	NE [NE; NE]	0,42 [0,06; 2,71] 0,349
≥ 65 years	4/33 (12,1)	NE [24,18; NE]	12/40 (30,0)	20,5 [8,87; NE]	0,20 [0,05; 0,73] 0,008
Sex (p-value of the interaction term: 0,465)					
Male	5/40 (12,5)	NE [24,18; NE]	12/39 (30,8)	20,5 [8,87; NE]	0,20 [0,06; 0,66] 0,004
Female	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	0,64 [0,09; 4,73] 0,663
Region (p-value of the interaction term: 0,234)					
Asia	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	0/10 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Europe	4/36 (11,1)	NE [24,18; NE]	10/27 (37,0)	NE [1,74; NE]	0,18 [0,05; 0,64] 0,003
North America	3/10 (30,0)	NE [0,16; NE]	4/16 (25,0)	20,5 [8,87; NE]	0,71 [0,14; 3,55] 0,671
Histology (p-value of the interaction term: 0,479)					
CLL	6/52 (11,5)	NE [24,18; NE]	13/46 (28,3)	20,5 [8,87; NE]	0,22 [0,08; 0,64] 0,003
SLL	1/6 (16,7)	NE [4,07; NE]	1/7 (14,3)	NE [0,43; NE]	>100 [0,00; NE] 0,371
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,353)					
0-II	5/36 (13,9)	NE [24,18; NE]	7/31 (22,6)	NE [8,87; NE]	0,40 [0,11; 1,40] 0,138
III-IV	2/21 (9,5)	NE [NE; NE]	6/21 (28,6)	NE [1,94; NE]	0,14 [0,02; 1,16] 0,034
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,696)					
0	3/27 (11,1)	NE [NE; NE]	6/22 (27,3)	NE [1,94; NE]	0,34 [0,08; 1,44] 0,127

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
1	4/22 (18,2)	24,2 [NE; NE]	7/28 (25,0)	20,5 [8,87; NE]	0,37 [0,09; 1,49] 0,148
2	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3)	NE [0,07; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,221
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	7/54 (13,0)	NE [24,18; NE]	14/47 (29,8)	20,5 [8,87; NE]	0,25 [0,09; 0,67] 0,003
No	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Disease Progression	6/40 (15,0)	NE [24,18; NE]	11/33 (33,3)	20,5 [8,87; NE]	0,27 [0,09; 0,79] 0,011
Toxicity	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	2/13 (15,4)	NE [1,94; NE]	0,34 [0,03; 3,92] 0,370
Other	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,493)					
< 5 cm	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	20,5 [8,87; NE]	0,18 [0,03; 0,97] 0,027
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	24,2 [15,21; NE]	9/25 (36,0)	NE [1,94; NE]	0,34 [0,10; 1,15] 0,070
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,595)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	4/18 (22,2)	NE [NE; NE]	0,28 [0,03; 2,47] 0,221
> 3,5 mg/L	6/40 (15,0)	NE [24,18; NE]	10/35 (28,6)	20,5 [8,87; NE]	0,29 [0,10; 0,86] 0,019
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,722)					
Yes	4/19 (21,1)	24,2 [15,21; NE]	6/15 (40,0)	8,9 [0,43; NE]	0,23 [0,05; 0,98] 0,033
No	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	7/34 (20,6)	20,5 [NE; NE]	0,15 [0,03; 0,79] 0,012
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,992)					
Yes	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	5/15 (33,3)	20,5 [1,18; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,032

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
No	6/35 (17,1)	24,2 [24,18; NE]	8/26 (30,8)	NE [5,22; NE]	0,32 [0,10; 1,01] 0,041
IGHV (p-value of the interaction term: 0,994)					
Mutated	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	1/11 (9,1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,450
Unmutated	7/38 (18,4)	24,2 [24,18; NE]	12/31 (38,7)	20,5 [5,22; NE]	0,30 [0,11; 0,81] 0,012
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 0,772)					
Yes	4/24 (16,7)	24,2 [24,18; NE]	6/15 (40,0)	20,5 [0,85; NE]	0,16 [0,03; 0,86] 0,017
No	1/9 (11,1)	NE [0,16; NE]	3/16 (18,8)	NE [NE; NE]	0,55 [0,06; 5,29] 0,598
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,405)					
Yes	4/14 (28,6)	24,2 [15,21; NE]	5/15 (33,3)	NE [0,43; NE]	0,41 [0,09; 1,85] 0,239
No	3/30 (10,0)	NE [NE; NE]	8/26 (30,8)	20,5 [5,22; NE]	0,23 [0,06; 0,91] 0,024
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; SLL: small lymphocytic lymphoma; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppa020_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:21

Table 138: Subgroups: Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Vomiting - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,993)					
< 65 years	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	3/13 (23,1)	NE [3,78; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,007
≥ 65 years	3/33 (9,1)	NE [NE; NE]	7/40 (17,5)	NE [NE; NE]	0,42 [0,11; 1,66] 0,205
Histology (p-value of the interaction term: 0,995)					
CLL	3/52 (5,8)	NE [NE; NE]	8/46 (17,4)	NE [10,25; NE]	0,24 [0,06; 0,92] 0,025
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/7 (28,6)	NE [0,43; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,264
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	3/54 (5,6)	NE [NE; NE]	10/47 (21,3)	NE [10,25; NE]	0,20 [0,06; 0,75] 0,008
No	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,994)					
Yes	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	2/15 (13,3)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,105
No	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	8/34 (23,5)	NE [10,25; NE]	0,28 [0,07; 1,11] 0,056
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term; SLL: small lymphocytic lymphoma. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppa023_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adttea

07DEC2024 / 06:21

Table 139: Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Weight decreased - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	2/54 (3,7)	NE [NE; NE]	8/47 (17,0)	NE [11,10; NE]	0,11 [0,02; 0,57] 0,002
No	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aeppa024_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:21

Table 140: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,089)					
< 65 years	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	7/13 (53,8)	6,4 [0,10; NE]	0,10 [0,02; 0,48] <0,001
≥ 65 years	12/33 (36,4)	24,2 [10,58; NE]	21/40 (52,5)	3,7 [1,64; NE]	0,41 [0,19; 0,87] 0,016
Sex (p-value of the interaction term: 0,189)					
Male	9/40 (22,5)	NE [24,18; NE]	16/39 (41,0)	10,3 [2,66; NE]	0,29 [0,12; 0,72] 0,005
Female	6/18 (33,3)	NE [4,63; NE]	12/14 (85,7)	0,7 [0,26; 5,62]	0,16 [0,05; 0,47] <0,001
Region (p-value of the interaction term: 0,421)					
Asia	4/12 (33,3)	NE [2,89; NE]	3/10 (30,0)	NE [0,07; NE]	0,78 [0,17; 3,51] 0,750
Europe	7/36 (19,4)	NE [24,18; NE]	14/27 (51,9)	10,3 [0,99; NE]	0,20 [0,08; 0,55] <0,001
North America	4/10 (40,0)	NE [0,10; NE]	11/16 (68,8)	2,1 [0,10; 3,71]	0,25 [0,07; 0,94] 0,029
Histology (p-value of the interaction term: 0,990)					
CLL	15/52 (28,8)	NE [24,18; NE]	25/46 (54,3)	3,7 [1,64; 12,12]	0,28 [0,14; 0,56] <0,001
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	3/7 (42,9)	5,6 [0,43; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,089
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,172)					
0	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	11/22 (50,0)	10,3 [0,89; NE]	0,11 [0,02; 0,50] <0,001
1	9/22 (40,9)	24,2 [10,25; NE]	15/28 (53,6)	3,8 [1,84; NE]	0,39 [0,16; 0,96] 0,035
2	4/9 (44,4)	NE [0,62; NE]	2/3 (66,7)	1,6 [0,99; NE]	0,29 [0,04; 2,22] 0,210
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,700)					

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
1	5/20 (25,0)	NE [24,18; NE]	14/23 (60,9)	2,7 [0,89; 6,41]	0,17 [0,05; 0,53] <0,001
2	6/20 (30,0)	NE [10,25; NE]	6/13 (46,2)	10,3 [0,62; NE]	0,40 [0,11; 1,44] 0,147
3	4/12 (33,3)	NE [3,68; NE]	7/11 (63,6)	1,8 [0,43; NE]	0,43 [0,12; 1,57] 0,190
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [3,78; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,386
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,510)					
Yes	13/54 (24,1)	NE [24,18; NE]	25/47 (53,2)	5,6 [2,07; NE]	0,24 [0,12; 0,49] <0,001
No	2/4 (50,0)	NE [2,10; NE]	3/6 (50,0)	NE [0,03; NE]	0,80 [0,11; 5,88] 0,829
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,318)					
Disease Progression	8/40 (20,0)	NE [24,18; NE]	19/33 (57,6)	5,6 [0,99; 12,12]	0,17 [0,07; 0,42] <0,001
Toxicity	6/12 (50,0)	14,7 [1,94; NE]	7/13 (53,8)	2,4 [0,46; NE]	0,59 [0,19; 1,79] 0,343
Other	1/6 (16,7)	NE [5,55; NE]	1/4 (25,0)	NE [2,83; NE]	0,41 [0,03; 6,62] 0,515
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,349)					
< 5 cm	9/35 (25,7)	NE [14,69; NE]	14/23 (60,9)	2,7 [0,95; NE]	0,18 [0,07; 0,47] <0,001
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	24,2 [24,18; NE]	10/25 (40,0)	12,1 [1,64; NE]	0,36 [0,11; 1,20] 0,084
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,211)					
Yes	3/9 (33,3)	NE [0,62; NE]	7/15 (46,7)	NE [0,46; NE]	0,61 [0,16; 2,38] 0,473
No	9/35 (25,7)	24,2 [24,18; NE]	17/26 (65,4)	2,7 [0,62; 12,12]	0,16 [0,06; 0,41] <0,001
IGHV (p-value of the interaction term: 0,116)					
Mutated	3/5 (60,0)	10,6 [1,94; NE]	7/11 (63,6)	2,8 [0,10; NE]	0,60 [0,15; 2,42] 0,469

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Unmutated	7/38 (18,4)	NE [24,18; NE]	18/31 (58,1)	2,7 [0,95; 12,12]	0,14 [0,05; 0,37] <0,001
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 0,814)					
Yes	5/24 (20,8)	NE [24,18; NE]	7/15 (46,7)	NE [0,89; NE]	0,29 [0,08; 1,00] 0,037
No	3/9 (33,3)	NE [1,64; NE]	10/16 (62,5)	2,4 [0,46; NE]	0,37 [0,10; 1,37] 0,123
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,745)					
Yes	3/14 (21,4)	24,2 [NE; NE]	9/15 (60,0)	3,7 [0,72; NE]	0,17 [0,04; 0,84] 0,015
No	9/30 (30,0)	NE [10,58; NE]	15/26 (57,7)	2,1 [0,46; NE]	0,29 [0,12; 0,68] 0,003
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SLL: small lymphocytic lymphoma; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespa003_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 141: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Sex (p-value of the interaction term: 0,205)					
Male	15/40 (37,5)	22,0 [11,07; NE]	20/39 (51,3)	6,2 [1,71; NE]	0,36 [0,17; 0,76] 0,005
Female	10/18 (55,6)	15,2 [2,04; NE]	8/14 (57,1)	7,0 [0,43; NE]	0,85 [0,33; 2,18] 0,732
Region (p-value of the interaction term: 0,846)					
Asia	4/12 (33,3)	NE [1,61; NE]	3/10 (30,0)	10,3 [2,79; NE]	0,26 [0,04; 1,73] 0,139
Europe	14/36 (38,9)	22,0 [8,02; NE]	15/27 (55,6)	5,2 [1,18; NE]	0,46 [0,22; 0,99] 0,043
North America	7/10 (70,0)	3,6 [0,16; NE]	10/16 (62,5)	2,0 [0,49; NE]	0,85 [0,29; 2,51] 0,773
Histology (p-value of the interaction term: 0,456)					
CLL	24/52 (46,2)	15,8 [8,02; NE]	26/46 (56,5)	5,2 [1,74; 17,94]	0,51 [0,28; 0,90] 0,020
SLL	1/6 (16,7)	NE [4,07; NE]	2/7 (28,6)	10,3 [0,43; NE]	0,63 [0,04; 10,31] 0,746
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,647)					
0-II	14/36 (38,9)	NE [11,07; NE]	15/31 (48,4)	8,4 [3,78; NE]	0,58 [0,27; 1,22] 0,145
III-IV	11/21 (52,4)	15,2 [2,76; NE]	12/21 (57,1)	5,2 [0,85; 10,35]	0,45 [0,19; 1,11] 0,079
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,249)					
0	9/27 (33,3)	NE [11,07; NE]	13/22 (59,1)	5,1 [1,54; NE]	0,33 [0,13; 0,85] 0,016
1	11/22 (50,0)	15,2 [2,76; NE]	13/28 (46,4)	10,3 [2,00; NE]	0,73 [0,32; 1,68] 0,466
2	5/9 (55,6)	14,8 [0,13; NE]	2/3 (66,7)	3,8 [0,07; NE]	0,43 [0,07; 2,73] 0,362
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,687)					

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
1	8/20 (40,0)	NE [0,95; NE]	14/23 (60,9)	4,5 [1,18; 8,41]	0,37 [0,14; 0,95] 0,034
2	10/20 (50,0)	22,0 [4,07; NE]	7/13 (53,8)	7,0 [1,71; NE]	0,54 [0,18; 1,56] 0,245
3	5/12 (41,7)	NE [1,61; NE]	5/11 (45,5)	17,9 [0,43; NE]	0,72 [0,18; 2,93] 0,642
≥ 4	2/6 (33,3)	15,8 [8,02; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,49; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,849)					
Yes	23/54 (42,6)	22,0 [11,07; NE]	26/47 (55,3)	6,2 [2,00; 17,94]	0,46 [0,26; 0,83] 0,008
No	2/4 (50,0)	NE [0,26; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,07; NE]	2,57 [0,23; 28,71] 0,426
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,889)					
Disease Progression	15/40 (37,5)	NE [8,02; NE]	18/33 (54,5)	7,0 [1,74; 17,94]	0,49 [0,25; 0,98] 0,041
Toxicity	6/12 (50,0)	22,0 [0,26; NE]	6/13 (46,2)	3,8 [1,08; NE]	0,63 [0,17; 2,31] 0,472
Other	4/6 (66,7)	14,4 [2,04; NE]	2/4 (50,0)	6,2 [5,06; NE]	0,19 [0,02; 2,23] 0,145
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,813)					
< 5 cm	15/35 (42,9)	22,0 [6,34; NE]	11/23 (47,8)	8,4 [1,74; NE]	0,58 [0,26; 1,32] 0,189
≥ 5 cm	9/21 (42,9)	15,2 [6,28; NE]	13/25 (52,0)	5,2 [1,18; NE]	0,47 [0,20; 1,14] 0,090
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,396)					
Yes	6/19 (31,6)	NE [11,07; NE]	9/15 (60,0)	6,1 [0,03; NE]	0,29 [0,10; 0,85] 0,018
No	16/35 (45,7)	15,8 [6,74; NE]	16/34 (47,1)	6,2 [2,00; NE]	0,52 [0,25; 1,08] 0,076
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,561)					
Yes	4/9 (44,4)	13,8 [2,76; NE]	9/15 (60,0)	2,0 [0,49; NE]	0,31 [0,09; 1,10] 0,059

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
No	15/35 (42,9)	22,0 [6,34; NE]	14/26 (53,8)	7,0 [0,85; NE]	0,55 [0,26; 1,17] 0,116
IGHV (p-value of the interaction term: 0,628)					
Mutated	3/5 (60,0)	22,0 [0,26; NE]	7/11 (63,6)	4,5 [0,13; NE]	0,45 [0,09; 2,22] 0,317
Unmutated	15/38 (39,5)	NE [6,74; NE]	17/31 (54,8)	7,0 [1,54; NE]	0,50 [0,25; 1,02] 0,054
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 0,590)					
Yes	9/24 (37,5)	NE [6,34; NE]	9/15 (60,0)	7,0 [0,85; NE]	0,39 [0,15; 1,03] 0,050
No	5/9 (55,6)	13,0 [0,16; NE]	9/16 (56,3)	4,5 [0,46; NE]	0,79 [0,26; 2,41] 0,674
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,355)					
Yes	5/14 (35,7)	NE [0,95; NE]	9/15 (60,0)	7,0 [0,03; NE]	0,30 [0,09; 0,98] 0,037
No	17/30 (56,7)	11,1 [2,76; NE]	15/26 (57,7)	5,1 [1,18; NE]	0,67 [0,33; 1,37] 0,269
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SLL: small lymphocytic lymphoma; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespa004_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 142: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Injury, poisoning and procedural complications - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,108)					
< 65 years	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	4/13 (30,8)	NE [0,03; NE]	0,10 [0,01; 0,96] 0,017
≥ 65 years	6/33 (18,2)	NE [17,48; NE]	9/40 (22,5)	NE [8,31; NE]	0,51 [0,17; 1,51] 0,221
Sex (p-value of the interaction term: 0,858)					
Male	5/40 (12,5)	NE [NE; NE]	9/39 (23,1)	NE [8,31; NE]	0,31 [0,10; 0,98] 0,037
Female	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	4/14 (28,6)	NE [0,03; NE]	0,35 [0,06; 1,92] 0,208
Histology (p-value of the interaction term: 0,491)					
CLL	6/52 (11,5)	NE [NE; NE]	10/46 (21,7)	NE [NE; NE]	0,34 [0,12; 0,96] 0,034
SLL	1/6 (16,7)	NE [4,73; NE]	3/7 (42,9)	NE [0,03; NE]	0,35 [0,03; 3,83] 0,386
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,686)					
0-II	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	6/31 (19,4)	NE [NE; NE]	0,35 [0,09; 1,29] 0,116
III-IV	3/21 (14,3)	NE [17,48; NE]	7/21 (33,3)	8,3 [1,74; NE]	0,17 [0,03; 0,83] 0,014
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,847)					
0	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7)	NE [8,31; NE]	0,10 [0,01; 0,87] 0,013
1	3/22 (13,6)	NE [17,48; NE]	8/28 (28,6)	NE [4,21; NE]	0,33 [0,09; 1,26] 0,090
2	2/9 (22,2)	NE [1,77; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,367
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,961)					
Yes	6/54 (11,1)	NE [NE; NE]	11/47 (23,4)	NE [NE; NE]	0,30 [0,11; 0,84] 0,016

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
No	1/4 (25,0)	NE [1,81; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,03; NE]	0,49 [0,04; 5,42] 0,549
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,774)					
Disease Progression	3/40 (7,5)	NE [NE; NE]	7/33 (21,2)	NE [NE; NE]	0,25 [0,06; 1,00] 0,038
Toxicity	3/12 (25,0)	NE [4,73; NE]	4/13 (30,8)	8,3 [4,21; NE]	0,33 [0,06; 1,86] 0,190
Other	1/6 (16,7)	NE [6,74; NE]	1/4 (25,0)	NE [1,74; NE]	>100 [0,00; NE] 0,683
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,555)					
< 5 cm	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4)	NE [2,69; NE]	0,32 [0,10; 0,99] 0,041
≥ 5 cm	1/21 (4,8)	NE [NE; NE]	5/25 (20,0)	NE [8,31; NE]	0,20 [0,02; 1,76] 0,107
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,891)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	0,59 [0,05; 6,52] 0,681
> 3,5 mg/L	6/40 (15,0)	NE [NE; NE]	11/35 (31,4)	NE [8,31; NE]	0,30 [0,10; 0,84] 0,016
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,139)					
Yes	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	5/15 (33,3)	NE [0,03; NE]	0,12 [0,01; 1,01] 0,020
No	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	6/34 (17,6)	NE [NE; NE]	0,63 [0,20; 2,06] 0,449
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,455)					
Yes	1/9 (11,1)	NE [6,74; NE]	5/15 (33,3)	NE [0,95; NE]	0,24 [0,03; 2,06] 0,159
No	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	5/26 (19,2)	NE [NE; NE]	0,42 [0,11; 1,61] 0,203
IGHV (p-value of the interaction term: 0,628)					
Mutated	1/5 (20,0)	NE [17,48; NE]	4/11 (36,4)	NE [0,03; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,180

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Unmutated	5/38 (13,2)	NE [NE; NE]	7/31 (22,6)	NE [8,31; NE]	0,44 [0,14; 1,40] 0,160
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,325)					
Yes	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	5/15 (33,3)	NE [0,03; NE]	0,15 [0,02; 1,29] 0,047
No	5/30 (16,7)	NE [NE; NE]	6/26 (23,1)	NE [8,31; NE]	0,48 [0,14; 1,63] 0,229
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SLL: small lymphocytic lymphoma; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespa006_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 143: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Investigations - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,138)					
< 65 years	7/25 (28,0)	NE [22,11; NE]	9/13 (69,2)	1,8 [0,85; NE]	0,31 [0,11; 0,89] 0,018
≥ 65 years	15/33 (45,5)	NE [3,88; NE]	25/40 (62,5)	3,4 [1,41; 13,54]	0,43 [0,22; 0,86] 0,013
Sex (p-value of the interaction term: 0,194)					
Male	15/40 (37,5)	NE [3,88; NE]	23/39 (59,0)	2,0 [1,41; NE]	0,49 [0,25; 0,96] 0,029
Female	7/18 (38,9)	22,1 [9,23; NE]	11/14 (78,6)	1,8 [0,95; 5,16]	0,15 [0,05; 0,49] <0,001
Region (p-value of the interaction term: 0,431)					
Asia	5/12 (41,7)	NE [0,26; NE]	9/10 (90,0)	0,9 [0,03; 1,84]	0,27 [0,09; 0,84] 0,011
Europe	11/36 (30,6)	NE [22,11; NE]	15/27 (55,6)	5,7 [1,87; NE]	0,37 [0,16; 0,84] 0,014
North America	6/10 (60,0)	11,7 [0,03; NE]	10/16 (62,5)	1,4 [0,89; NE]	0,49 [0,14; 1,71] 0,249
Histology (p-value of the interaction term: 0,888)					
CLL	19/52 (36,5)	NE [10,51; NE]	29/46 (63,0)	1,9 [1,41; 6,05]	0,36 [0,19; 0,68] <0,001
SLL	3/6 (50,0)	NE [0,26; NE]	5/7 (71,4)	3,3 [0,13; NE]	0,43 [0,10; 1,96] 0,264
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,615)					
0-II	13/36 (36,1)	NE [9,23; NE]	22/31 (71,0)	2,0 [1,41; 5,16]	0,30 [0,15; 0,63] <0,001
III-IV	9/21 (42,9)	22,1 [0,53; NE]	12/21 (57,1)	1,9 [0,92; NE]	0,45 [0,18; 1,17] 0,082
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,460)					
0	8/27 (29,6)	NE [22,11; NE]	16/22 (72,7)	1,9 [1,35; NE]	0,24 [0,09; 0,60] 0,001

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
1	8/22 (36,4)	NE [3,71; NE]	16/28 (57,1)	3,3 [0,99; NE]	0,40 [0,16; 1,00] 0,038
2	6/9 (66,7)	3,7 [0,26; NE]	2/3 (66,7)	1,9 [0,49; NE]	0,75 [0,13; 4,42] 0,661
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,919)					
1	10/20 (50,0)	9,2 [0,26; NE]	17/23 (73,9)	1,8 [0,95; 6,05]	0,44 [0,19; 1,05] 0,051
2	7/20 (35,0)	NE [10,51; NE]	8/13 (61,5)	3,3 [0,89; NE]	0,32 [0,10; 1,00] 0,039
3	4/12 (33,3)	NE [2,14; NE]	6/11 (54,5)	5,2 [0,99; NE]	0,43 [0,11; 1,64] 0,205
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [0,26; NE]	3/6 (50,0)	5,7 [0,13; NE]	0,34 [0,04; 3,34] 0,336
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,227)					
Yes	20/54 (37,0)	NE [10,51; NE]	32/47 (68,1)	1,9 [1,41; 5,16]	0,33 [0,18; 0,60] <0,001
No	2/4 (50,0)	NE [0,26; NE]	2/6 (33,3)	NE [0,89; NE]	2,48 [0,22; 27,52] 0,445
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,811)					
Disease Progression	16/40 (40,0)	22,1 [9,23; NE]	23/33 (69,7)	1,8 [0,99; 3,45]	0,30 [0,15; 0,62] <0,001
Toxicity	4/12 (33,3)	NE [0,26; NE]	7/13 (53,8)	5,7 [0,95; NE]	0,53 [0,15; 1,89] 0,287
Other	2/6 (33,3)	NE [2,96; NE]	3/4 (75,0)	3,0 [0,95; NE]	0,18 [0,03; 1,09] 0,036
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,523)					
< 5 cm	12/35 (34,3)	NE [10,51; NE]	13/23 (56,5)	3,4 [1,41; NE]	0,39 [0,17; 0,90] 0,021
≥ 5 cm	9/21 (42,9)	NE [3,71; NE]	16/25 (64,0)	1,9 [0,99; NE]	0,45 [0,19; 1,07] 0,062
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,122)					
Yes	6/19 (31,6)	22,1 [12,94; NE]	9/15 (60,0)	2,0 [0,89; NE]	0,20 [0,06; 0,68] 0,005

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
No	14/35 (40,0)	NE [3,88; NE]	22/34 (64,7)	3,3 [1,35; 13,54]	0,48 [0,24; 0,96] 0,028
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,743)					
Yes	2/9 (22,2)	NE [0,26; NE]	7/15 (46,7)	13,5 [1,84; NE]	0,43 [0,09; 2,12] 0,286
No	13/35 (37,1)	22,1 [9,23; NE]	16/26 (61,5)	3,3 [1,35; NE]	0,33 [0,15; 0,74] 0,005
IGHV (p-value of the interaction term: 0,624)					
Mutated	1/5 (20,0)	NE [0,26; NE]	6/11 (54,5)	6,0 [0,89; NE]	0,29 [0,03; 2,48] 0,219
Unmutated	14/38 (36,8)	22,1 [10,51; NE]	18/31 (58,1)	3,4 [1,84; NE]	0,35 [0,16; 0,76] 0,006
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 0,191)					
Yes	7/24 (29,2)	22,1 [12,94; NE]	7/15 (46,7)	3,4 [1,84; NE]	0,30 [0,09; 1,02] 0,040
No	6/9 (66,7)	9,2 [0,26; NE]	8/16 (50,0)	5,2 [1,35; NE]	0,81 [0,26; 2,53] 0,711
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,350)					
Yes	5/14 (35,7)	NE [3,71; NE]	9/15 (60,0)	3,3 [0,89; NE]	0,32 [0,09; 1,09] 0,056
No	11/30 (36,7)	22,1 [9,23; NE]	13/26 (50,0)	6,0 [1,84; NE]	0,51 [0,21; 1,21] 0,111
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SLL: small lymphocytic lymphoma; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespa007_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 144: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Metabolism and nutrition disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,433)					
< 65 years	5/25 (20,0)	NE [NE; NE]	6/13 (46,2)	10,4 [1,31; NE]	0,31 [0,09; 1,03] 0,045
≥ 65 years	9/33 (27,3)	NE [16,30; NE]	18/40 (45,0)	6,2 [4,67; NE]	0,33 [0,14; 0,79] 0,009
Sex (p-value of the interaction term: 0,388)					
Male	11/40 (27,5)	NE [16,30; NE]	17/39 (43,6)	10,4 [2,14; NE]	0,39 [0,18; 0,86] 0,016
Female	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	7/14 (50,0)	5,6 [2,83; NE]	0,15 [0,03; 0,76] 0,009
Region (p-value of the interaction term: 0,861)					
Asia	4/12 (33,3)	NE [1,87; NE]	6/10 (60,0)	6,0 [0,92; NE]	0,26 [0,06; 1,14] 0,059
Europe	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	11/27 (40,7)	13,9 [4,67; NE]	0,29 [0,11; 0,79] 0,011
North America	3/10 (30,0)	NE [0,03; NE]	7/16 (43,8)	NE [0,46; NE]	0,44 [0,11; 1,72] 0,220
Histology (p-value of the interaction term: 0,822)					
CLL	12/52 (23,1)	NE [NE; NE]	20/46 (43,5)	10,4 [4,67; NE]	0,31 [0,14; 0,65] 0,001
SLL	2/6 (33,3)	NE [0,99; NE]	4/7 (57,1)	5,7 [0,03; NE]	0,47 [0,08; 2,87] 0,407
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,421)					
0-II	10/36 (27,8)	NE [16,30; NE]	13/31 (41,9)	10,4 [4,67; NE]	0,44 [0,19; 1,03] 0,053
III-IV	4/21 (19,0)	NE [NE; NE]	10/21 (47,6)	6,2 [1,91; NE]	0,21 [0,06; 0,72] 0,008
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,426)					
0	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	8/22 (36,4)	13,9 [6,24; NE]	0,05 [0,01; 0,47] <0,001

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
1	7/22 (31,8)	NE [9,99; NE]	13/28 (46,4)	5,7 [2,00; NE]	0,39 [0,14; 1,06] 0,058
2	5/9 (55,6)	8,3 [0,13; NE]	3/3 (100,0)	2,1 [1,91; NE]	0,66 [0,13; 3,33] 0,597
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,729)					
1	8/20 (40,0)	NE [1,87; NE]	10/23 (43,5)	13,9 [2,00; NE]	0,72 [0,28; 1,88] 0,503
2	4/20 (20,0)	NE [NE; NE]	6/13 (46,2)	10,4 [3,78; NE]	0,22 [0,06; 0,82] 0,016
3	2/12 (16,7)	NE [16,30; NE]	5/11 (45,5)	5,6 [0,92; NE]	0,31 [0,05; 1,87] 0,185
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	3/6 (50,0)	5,7 [0,07; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,072
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	14/54 (25,9)	NE [NE; NE]	24/47 (51,1)	6,0 [3,78; NE]	0,32 [0,16; 0,63] <0,001
No	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,585)					
Disease Progression	9/40 (22,5)	NE [NE; NE]	16/33 (48,5)	6,0 [2,00; NE]	0,31 [0,13; 0,71] 0,004
Toxicity	5/12 (41,7)	NE [2,76; NE]	5/13 (38,5)	13,9 [2,83; NE]	0,54 [0,14; 2,13] 0,377
Other	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	3/4 (75,0)	5,6 [1,45; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,027
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,302)					
< 5 cm	11/35 (31,4)	NE [16,30; NE]	9/23 (39,1)	6,0 [2,83; NE]	0,46 [0,18; 1,17] 0,097
≥ 5 cm	3/21 (14,3)	NE [NE; NE]	13/25 (52,0)	10,4 [2,14; NE]	0,19 [0,05; 0,69] 0,005
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,467)					
≤ 3,5 mg/L	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	7/18 (38,9)	NE [2,10; NE]	0,29 [0,06; 1,41] 0,104

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
> 3,5 mg/L	11/40 (27,5)	NE [NE; NE]	17/35 (48,6)	6,2 [4,67; NE]	0,31 [0,14; 0,70] 0,003
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,747)					
Yes	4/19 (21,1)	NE [NE; NE]	7/15 (46,7)	6,2 [0,46; NE]	0,33 [0,09; 1,18] 0,076
No	10/35 (28,6)	NE [16,30; NE]	14/34 (41,2)	13,9 [4,86; NE]	0,42 [0,18; 0,99] 0,042
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,678)					
Yes	1/9 (11,1)	NE [8,31; NE]	5/15 (33,3)	13,9 [2,10; NE]	0,21 [0,02; 1,89] 0,130
No	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	12/26 (46,2)	10,4 [3,78; NE]	0,33 [0,13; 0,82] 0,013
IGHV (p-value of the interaction term: 0,902)					
Mutated	1/5 (20,0)	NE [2,76; NE]	4/11 (36,4)	NE [2,14; NE]	0,49 [0,05; 4,60] 0,528
Unmutated	8/38 (21,1)	NE [NE; NE]	14/31 (45,2)	10,4 [3,78; NE]	0,28 [0,11; 0,69] 0,003
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 0,111)					
Yes	2/24 (8,3)	NE [NE; NE]	6/15 (40,0)	NE [0,36; NE]	0,15 [0,03; 0,78] 0,010
No	4/9 (44,4)	NE [1,91; NE]	6/16 (37,5)	NE [2,83; NE]	0,75 [0,19; 3,01] 0,683
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,129)					
Yes	5/14 (35,7)	NE [0,26; NE]	7/15 (46,7)	6,2 [1,87; NE]	0,57 [0,17; 1,83] 0,333
No	4/30 (13,3)	NE [NE; NE]	10/26 (38,5)	13,9 [4,86; NE]	0,16 [0,05; 0,55] 0,001
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SLL: small lymphocytic lymphoma; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespa008_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:21

Table 145: Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,720)					
< 65 years	4/25 (16,0)	NE [18,37; NE]	2/13 (15,4)	NE [2,30; NE]	0,48 [0,08; 2,91] 0,413
≥ 65 years	9/33 (27,3)	27,5 [16,59; NE]	13/40 (32,5)	9,7 [6,08; NE]	0,37 [0,14; 0,93] 0,030
Sex (p-value of the interaction term: 0,744)					
Male	9/40 (22,5)	NE [16,59; NE]	12/39 (30,8)	19,1 [5,55; NE]	0,32 [0,13; 0,79] 0,011
Female	4/18 (22,2)	27,5 [27,53; NE]	3/14 (21,4)	NE [6,08; NE]	0,43 [0,08; 2,25] 0,304
Region (p-value of the interaction term: 0,967)					
Asia	1/12 (8,3)	NE [15,41; NE]	1/10 (10,0)	NE [6,24; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Europe	9/36 (25,0)	27,5 [18,37; NE]	9/27 (33,3)	NE [5,52; NE]	0,40 [0,15; 1,08] 0,062
North America	3/10 (30,0)	NE [2,50; NE]	5/16 (31,3)	19,1 [2,63; NE]	0,21 [0,02; 2,00] 0,145
Histology (p-value of the interaction term: 1,000)					
CLL	13/52 (25,0)	27,5 [18,37; NE]	15/46 (32,6)	9,7 [6,08; NE]	0,34 [0,15; 0,76] 0,006
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/7 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,948)					
0-II	8/36 (22,2)	27,5 [27,53; NE]	10/31 (32,3)	9,7 [6,08; NE]	0,38 [0,14; 1,05] 0,055
III-IV	5/21 (23,8)	NE [15,41; NE]	4/21 (19,0)	NE [6,24; NE]	0,20 [0,03; 1,19] 0,055
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,717)					
0	6/27 (22,2)	27,5 [18,37; NE]	8/22 (36,4)	NE [5,55; NE]	0,21 [0,06; 0,78] 0,013

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
1	5/22 (22,7)	NE [12,29; NE]	7/28 (25,0)	19,1 [6,08; NE]	0,47 [0,14; 1,55] 0,206
2	2/9 (22,2)	NE [0,36; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,414
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,959)					
1	3/20 (15,0)	27,5 [27,53; NE]	5/23 (21,7)	19,1 [9,66; NE]	0,20 [0,04; 1,14] 0,052
2	6/20 (30,0)	NE [12,29; NE]	4/13 (30,8)	NE [5,55; NE]	0,35 [0,07; 1,74] 0,183
3	3/12 (25,0)	NE [11,04; NE]	5/11 (45,5)	6,1 [0,95; NE]	0,23 [0,05; 1,05] 0,043
≥ 4	1/6 (16,7)	18,4 [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [1,64; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,590)					
Yes	11/54 (20,4)	27,5 [27,53; NE]	14/47 (29,8)	19,1 [6,24; NE]	0,32 [0,14; 0,76] 0,007
No	2/4 (50,0)	NE [11,04; NE]	1/6 (16,7)	NE [0,49; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,371
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,093)					
Disease Progression	11/40 (27,5)	NE [15,57; NE]	8/33 (24,2)	19,1 [7,59; NE]	0,67 [0,26; 1,72] 0,402
Toxicity	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	4/13 (30,8)	NE [1,51; NE]	0,17 [0,02; 1,61] 0,085
Other	1/6 (16,7)	NE [27,53; NE]	1/4 (25,0)	NE [6,24; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,993)					
< 5 cm	8/35 (22,9)	NE [27,53; NE]	8/23 (34,8)	9,7 [6,08; NE]	0,23 [0,07; 0,74] 0,008
≥ 5 cm	4/21 (19,0)	NE [15,57; NE]	7/25 (28,0)	NE [5,52; NE]	0,29 [0,08; 1,07] 0,053
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,394)					
≤ 3,5 mg/L	4/16 (25,0)	NE [15,41; NE]	3/18 (16,7)	9,7 [9,66; NE]	0,42 [0,07; 2,37] 0,318

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
> 3,5 mg/L	9/40 (22,5)	27,5 [18,37; NE]	12/35 (34,3)	19,1 [6,08; NE]	0,30 [0,12; 0,76] 0,008
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,451)					
Yes	6/19 (31,6)	NE [15,57; NE]	3/15 (20,0)	9,7 [5,52; NE]	0,29 [0,05; 1,50] 0,119
No	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	12/34 (35,3)	19,1 [5,55; NE]	0,19 [0,06; 0,58] 0,002
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,993)					
Yes	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	7/15 (46,7)	19,1 [1,51; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,013
No	10/35 (28,6)	NE [16,59; NE]	8/26 (30,8)	9,7 [6,08; NE]	0,37 [0,13; 1,05] 0,055
IGHV (p-value of the interaction term: 0,556)					
Mutated	1/5 (20,0)	NE [16,59; NE]	4/11 (36,4)	7,6 [1,64; NE]	0,28 [0,03; 2,66] 0,242
Unmutated	10/38 (26,3)	NE [18,37; NE]	11/31 (35,5)	9,7 [5,52; NE]	0,44 [0,18; 1,10] 0,072
Complex karyotype (p-value of the interaction term: 0,603)					
Yes	4/24 (16,7)	NE [18,37; NE]	4/15 (26,7)	19,1 [5,52; NE]	0,36 [0,08; 1,56] 0,159
No	4/9 (44,4)	27,5 [2,50; NE]	8/16 (50,0)	6,1 [2,63; NE]	0,20 [0,04; 1,02] 0,037
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,796)					
Yes	3/14 (21,4)	NE [8,61; NE]	5/15 (33,3)	7,6 [5,52; NE]	0,36 [0,08; 1,58] 0,162
No	8/30 (26,7)	27,5 [16,59; NE]	10/26 (38,5)	9,7 [3,88; NE]	0,24 [0,07; 0,80] 0,013
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SLL: small lymphocytic lymphoma; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_aespa012_sub_safa_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:21

Table 146: Subgroups: Time to serious adverse event according to SOC: Infections and infestations - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,991)					
< 65 years	7/25 (28,0)	NE [14,36; NE]	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,199
≥ 65 years	7/33 (21,2)	NE [21,26; NE]	14/40 (35,0)	12,1 [8,05; NE]	0,25 [0,09; 0,68] 0,004
Sex (p-value of the interaction term: 0,665)					
Male	11/40 (27,5)	NE [21,26; NE]	10/39 (25,6)	13,6 [12,06; NE]	0,43 [0,17; 1,11] 0,076
Female	3/18 (16,7)	NE [15,80; NE]	4/14 (28,6)	9,5 [5,16; NE]	0,27 [0,05; 1,32] 0,088
Region (p-value of the interaction term: 0,125)					
Asia	1/12 (8,3)	NE [10,45; NE]	3/10 (30,0)	6,0 [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,020
Europe	12/36 (33,3)	NE [14,36; NE]	10/27 (37,0)	12,1 [8,05; NE]	0,54 [0,22; 1,30] 0,160
North America	1/10 (10,0)	NE [1,08; NE]	1/16 (6,3)	NE [20,53; NE]	1,00 [0,06; 15,99] 1,000
Histology (p-value of the interaction term: 0,347)					
CLL	13/52 (25,0)	NE [21,26; NE]	12/46 (26,1)	20,5 [9,46; NE]	0,45 [0,20; 1,04] 0,055
SLL	1/6 (16,7)	NE [1,61; NE]	2/7 (28,6)	9,0 [6,01; NE]	0,18 [0,02; 2,13] 0,133
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,272)					
0-II	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	5/31 (16,1)	NE [9,46; NE]	0,84 [0,26; 2,75] 0,776
III-IV	6/21 (28,6)	21,3 [10,45; NE]	8/21 (38,1)	12,1 [5,16; NE]	0,22 [0,06; 0,76] 0,011
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,093)					
0	4/27 (14,8)	NE [NE; NE]	7/22 (31,8)	12,1 [8,05; NE]	0,15 [0,04; 0,57] 0,002

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
1	8/22 (36,4)	21,3 [10,45; NE]	6/28 (21,4)	20,5 [6,01; NE]	0,94 [0,31; 2,87] 0,915
2	2/9 (22,2)	NE [1,68; NE]	1/3 (33,3)	NE [2,00; NE]	0,82 [0,05; 13,24] 0,886
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,361)					
1	5/20 (25,0)	NE [15,80; NE]	5/23 (21,7)	20,5 [13,57; NE]	0,64 [0,18; 2,30] 0,491
2	4/20 (20,0)	NE [21,26; NE]	5/13 (38,5)	12,1 [5,16; NE]	0,06 [0,01; 0,54] 0,001
3	4/12 (33,3)	NE [1,61; NE]	3/11 (27,3)	NE [2,00; NE]	0,77 [0,16; 3,63] 0,744
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [13,60; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,96; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,386
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,752)					
Yes	13/54 (24,1)	NE [21,26; NE]	13/47 (27,7)	13,6 [9,46; NE]	0,41 [0,18; 0,94] 0,030
No	1/4 (25,0)	NE [8,87; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,96; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,248
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,739)					
Disease Progression	11/40 (27,5)	NE [14,36; NE]	8/33 (24,2)	20,5 [9,46; NE]	0,68 [0,27; 1,74] 0,422
Toxicity	3/12 (25,0)	21,3 [15,80; NE]	3/13 (23,1)	13,6 [2,79; NE]	0,09 [0,01; 0,98] 0,023
Other	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/4 (50,0)	NE [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,689)					
< 5 cm	9/35 (25,7)	NE [21,26; NE]	7/23 (30,4)	20,5 [6,01; NE]	0,31 [0,10; 0,91] 0,026
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	NE [15,80; NE]	6/25 (24,0)	13,6 [12,06; NE]	0,57 [0,17; 1,98] 0,374
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,495)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	0,28 [0,02; 4,00] 0,330

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
> 3,5 mg/L	13/40 (32,5)	NE [15,80; NE]	12/35 (34,3)	13,6 [8,05; NE]	0,48 [0,21; 1,10] 0,079
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,301)					
Yes	7/19 (36,8)	NE [13,60; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,00; NE]	0,61 [0,16; 2,30] 0,458
No	6/35 (17,1)	NE [21,26; NE]	8/34 (23,5)	13,6 [9,46; NE]	0,24 [0,07; 0,77] 0,011
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,563)					
Yes	1/9 (11,1)	NE [0,26; NE]	3/15 (20,0)	20,5 [13,57; NE]	0,26 [0,02; 2,72] 0,232
No	11/35 (31,4)	NE [15,80; NE]	8/26 (30,8)	12,1 [8,05; NE]	0,47 [0,18; 1,24] 0,121
IGHV (p-value of the interaction term: 0,082)					
Mutated	1/5 (20,0)	21,3 [NE; NE]	5/11 (45,5)	8,0 [2,00; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,042
Unmutated	11/38 (28,9)	NE [15,80; NE]	6/31 (19,4)	20,5 [13,57; NE]	0,90 [0,32; 2,53] 0,841
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,333)					
Yes	6/14 (42,9)	NE [11,96; NE]	5/15 (33,3)	NE [2,00; NE]	0,56 [0,15; 2,03] 0,373
No	4/30 (13,3)	NE [21,26; NE]	7/26 (26,9)	13,6 [12,06; NE]	0,20 [0,05; 0,82] 0,015
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SLL: small lymphocytic lymphoma; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_saespa003_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Table 147: Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Infections and infestations - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,991)					
< 65 years	7/25 (28,0)	NE [14,36; NE]	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	>100 [0,00; NE] 0,190
≥ 65 years	7/33 (21,2)	NE [21,26; NE]	14/40 (35,0)	13,6 [7,85; NE]	0,26 [0,10; 0,70] 0,005
Sex (p-value of the interaction term: 0,971)					
Male	11/40 (27,5)	NE [21,26; NE]	11/39 (28,2)	13,6 [12,06; NE]	0,41 [0,16; 1,04] 0,055
Female	3/18 (16,7)	NE [15,80; NE]	3/14 (21,4)	NE [5,16; NE]	0,41 [0,08; 2,27] 0,298
Region (p-value of the interaction term: 0,478)					
Asia	1/12 (8,3)	NE [7,00; NE]	2/10 (20,0)	NE [0,95; NE]	0,28 [0,02; 3,75] 0,318
Europe	12/36 (33,3)	NE [14,36; NE]	11/27 (40,7)	12,1 [5,16; NE]	0,48 [0,20; 1,14] 0,090
North America	1/10 (10,0)	NE [1,08; NE]	1/16 (6,3)	NE [20,53; NE]	1,00 [0,06; 15,99] 1,000
Histology (p-value of the interaction term: 0,895)					
CLL	13/52 (25,0)	NE [21,26; NE]	13/46 (28,3)	20,5 [8,05; NE]	0,42 [0,19; 0,96] 0,035
SLL	1/6 (16,7)	NE [1,87; NE]	1/7 (14,3)	NE [12,06; NE]	0,52 [0,03; 8,45] 0,637
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,542)					
0-II	7/36 (19,4)	NE [NE; NE]	6/31 (19,4)	NE [8,05; NE]	0,72 [0,23; 2,22] 0,565
III-IV	6/21 (28,6)	21,3 [8,87; NE]	7/21 (33,3)	12,1 [5,16; NE]	0,31 [0,08; 1,10] 0,057
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,433)					
1	5/20 (25,0)	NE [15,80; NE]	5/23 (21,7)	20,5 [13,57; NE]	0,64 [0,18; 2,30] 0,491

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
2	4/20 (20,0)	NE [21,26; NE]	5/13 (38,5)	12,1 [4,11; NE]	0,08 [0,01; 0,72] 0,005
3	4/12 (33,3)	NE [1,87; NE]	3/11 (27,3)	NE [2,00; NE]	0,66 [0,14; 3,18] 0,607
≥ 4	1/6 (16,7)	NE [13,60; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,96; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,386
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 0,796)					
Yes	13/54 (24,1)	NE [21,26; NE]	13/47 (27,7)	20,5 [12,06; NE]	0,43 [0,19; 0,99] 0,042
No	1/4 (25,0)	NE [8,87; NE]	1/6 (16,7)	NE [4,96; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,248
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,461)					
Disease Progression	11/40 (27,5)	NE [14,36; NE]	7/33 (21,2)	20,5 [12,06; NE]	0,80 [0,30; 2,10] 0,645
Toxicity	3/12 (25,0)	21,3 [15,80; NE]	4/13 (30,8)	13,6 [2,79; NE]	0,09 [0,01; 0,85] 0,013
Other	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	2/4 (50,0)	NE [0,95; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,157
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,921)					
< 5 cm	9/35 (25,7)	NE [21,26; NE]	6/23 (26,1)	20,5 [7,85; NE]	0,41 [0,13; 1,24] 0,103
≥ 5 cm	5/21 (23,8)	NE [15,80; NE]	7/25 (28,0)	13,6 [12,06; NE]	0,50 [0,15; 1,67] 0,255
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,498)					
≤ 3,5 mg/L	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	2/18 (11,1)	NE [NE; NE]	0,28 [0,02; 4,00] 0,330
> 3,5 mg/L	13/40 (32,5)	NE [15,80; NE]	12/35 (34,3)	13,6 [7,85; NE]	0,51 [0,22; 1,17] 0,105
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,264)					
Yes	7/19 (36,8)	NE [13,60; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,00; NE]	0,61 [0,16; 2,30] 0,458
No	6/35 (17,1)	NE [21,26; NE]	9/34 (26,5)	13,6 [8,05; NE]	0,22 [0,07; 0,70] 0,006

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,649)					
Yes	1/9 (11,1)	NE [0,26; NE]	3/15 (20,0)	20,5 [13,57; NE]	0,26 [0,02; 2,72] 0,232
No	11/35 (31,4)	NE [15,80; NE]	9/26 (34,6)	12,1 [7,85; NE]	0,41 [0,16; 1,05] 0,057
IGHV (p-value of the interaction term: 0,120)					
Mutated	1/5 (20,0)	21,3 [NE; NE]	5/11 (45,5)	8,0 [2,00; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,042
Unmutated	11/38 (28,9)	NE [15,80; NE]	7/31 (22,6)	20,5 [13,57; NE]	0,77 [0,29; 2,06] 0,597
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,276)					
Yes	6/14 (42,9)	NE [11,79; NE]	5/15 (33,3)	NE [2,00; NE]	0,56 [0,15; 2,03] 0,373
No	4/30 (13,3)	NE [21,26; NE]	8/26 (30,8)	13,6 [12,06; NE]	0,18 [0,05; 0,72] 0,008
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SLL: small lymphocytic lymphoma; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_gr3spa005_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
07DEC2024 / 06:21

Table 148: Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Investigations - study CLL-321, Safety subpopulation A

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
Age (p-value of the interaction term: 0,072)					
< 65 years	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	6/13 (46,2)	4,9 [1,45; NE]	0,07 [0,01; 0,63] 0,002
≥ 65 years	7/33 (21,2)	NE [NE; NE]	13/40 (32,5)	NE [5,95; NE]	0,48 [0,19; 1,22] 0,114
Sex (p-value of the interaction term: 0,932)					
Male	5/40 (12,5)	NE [NE; NE]	13/39 (33,3)	NE [3,71; NE]	0,26 [0,09; 0,75] 0,008
Female	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	6/14 (42,9)	6,0 [1,38; NE]	0,25 [0,06; 1,01] 0,037
Region (p-value of the interaction term: 0,427)					
Asia	2/12 (16,7)	NE [4,63; NE]	6/10 (60,0)	4,9 [0,13; NE]	0,13 [0,03; 0,68] 0,005
Europe	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	7/27 (25,9)	NE [6,05; NE]	0,44 [0,14; 1,41] 0,157
North America	1/10 (10,0)	NE [4,50; NE]	6/16 (37,5)	NE [2,43; NE]	0,20 [0,02; 1,71] 0,106
Histology (p-value of the interaction term: 0,991)					
CLL	8/52 (15,4)	NE [NE; NE]	16/46 (34,8)	NE [4,93; NE]	0,35 [0,15; 0,82] 0,011
SLL	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	3/7 (42,9)	5,9 [0,13; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,092
Rai stage (p-value of the interaction term: 0,910)					
0-II	4/36 (11,1)	NE [NE; NE]	11/31 (35,5)	NE [3,71; NE]	0,23 [0,07; 0,74] 0,007
III-IV	4/21 (19,0)	NE [NE; NE]	8/21 (38,1)	5,9 [1,45; NE]	0,33 [0,10; 1,11] 0,059
ECOG-PS (p-value of the interaction term: 0,795)					
0	3/27 (11,1)	NE [NE; NE]	10/22 (45,5)	NE [1,87; NE]	0,22 [0,06; 0,79] 0,011

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
1	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	8/28 (28,6)	NE [3,71; NE]	0,35 [0,09; 1,34] 0,108
2	2/9 (22,2)	NE [4,63; NE]	1/3 (33,3)	NE [1,87; NE]	0,33 [0,02; 6,30] 0,448
Prior lines of systemic therapies (p-value of the interaction term: 0,941)					
1	4/20 (20,0)	NE [NE; NE]	10/23 (43,5)	NE [1,87; NE]	0,36 [0,11; 1,18] 0,079
2	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	5/13 (38,5)	NE [3,71; NE]	0,36 [0,08; 1,53] 0,148
3	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	3/11 (27,3)	NE [1,48; NE]	0,18 [0,02; 1,83] 0,109
≥ 4	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	NE [0,13; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,317
Most recent prior anticancer therapy including BTKi (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes	8/54 (14,8)	NE [NE; NE]	19/47 (40,4)	NE [3,25; NE]	0,28 [0,12; 0,64] 0,001
No	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Reason for discontinuation most recent prior BTKi (p-value of the interaction term: 0,316)					
Disease Progression	4/40 (10,0)	NE [NE; NE]	13/33 (39,4)	NE [3,25; NE]	0,19 [0,06; 0,59] 0,001
Toxicity	3/12 (25,0)	NE [1,45; NE]	3/13 (23,1)	NE [1,87; NE]	0,80 [0,15; 4,31] 0,791
Other	1/6 (16,7)	NE [2,96; NE]	2/4 (50,0)	NE [1,35; NE]	0,15 [0,01; 1,71] 0,081
Bulky disease (p-value of the interaction term: 0,888)					
< 5 cm	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	8/23 (34,8)	NE [2,43; NE]	0,34 [0,11; 1,06] 0,051
≥ 5 cm	3/21 (14,3)	NE [NE; NE]	9/25 (36,0)	NE [3,25; NE]	0,27 [0,07; 0,99] 0,035
Beta2 microglobulin (p-value of the interaction term: 0,992)					
≤ 3,5 mg/L	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	8/18 (44,4)	4,9 [2,07; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,001

Subgroup	Pirtobrutinib		IdelaR or BendaR		HR [95% CI] p-value ^b
	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	n/N (%)	Median time to event ^a [95% CI]	
> 3,5 mg/L	8/40 (20,0)	NE [NE; NE]	11/35 (31,4)	NE [5,95; NE]	0,53 [0,21; 1,33] 0,167
17p deletion presence (p-value of the interaction term: 0,616)					
Yes	1/19 (5,3)	NE [NE; NE]	3/15 (20,0)	NE [2,04; NE]	0,17 [0,02; 1,66] 0,085
No	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	14/34 (41,2)	NE [3,25; NE]	0,31 [0,12; 0,81] 0,012
11q deletion presence (p-value of the interaction term: 0,974)					
Yes	1/9 (11,1)	NE [11,07; NE]	4/15 (26,7)	NE [2,04; NE]	0,32 [0,03; 3,02] 0,299
No	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	8/26 (30,8)	NE [3,71; NE]	0,31 [0,09; 1,04] 0,046
IGHV (p-value of the interaction term: 0,403)					
Mutated	1/5 (20,0)	NE [0,26; NE]	3/11 (27,3)	NE [1,48; NE]	0,55 [0,06; 5,41] 0,603
Unmutated	3/38 (7,9)	NE [NE; NE]	9/31 (29,0)	NE [3,71; NE]	0,21 [0,06; 0,77] 0,010
TP53 mutation (p-value of the interaction term: 0,647)					
Yes	2/14 (14,3)	NE [11,07; NE]	3/15 (20,0)	NE [3,71; NE]	0,52 [0,09; 3,22] 0,477
No	4/30 (13,3)	NE [NE; NE]	8/26 (30,8)	NE [2,50; NE]	0,38 [0,11; 1,28] 0,105
Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: BendaR: Bendamustine + Rituximab; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor; CLL: chronic lymphocytic leukemia; cm: centimeter; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; HR: hazard ratio; IdelaR: Idelalisib + Rituximab; IGHV: immunoglobulin heavy-chain variable region; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SLL: small lymphocytic lymphoma; SOC: system organ class; TP53: tumor suppressor protein 53. a: In months; b: from 2-sided stratified Log-rank-Test. HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aespt_sub_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_gr3spa006_sub_safa_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

07DEC2024 / 06:21

Tabelle 27: Beobachtungsdauern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Behandlung	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)
Beobachtungsdauer nach Endpunkten (in Monaten)		
Gesamtüberleben Median [95% KI] Q1-Q3	20,37 [17,91; 24,05] 16,82 - 27,89	19,55 [17,81; 21,26] 16,23 - 26,51
Progressionsfreies Überleben Median [95% KI] Q1-Q3	19,35 [16,66; 22,14] 15,77 - 22,28	17,74 [13,93; 20,60] 12,12 - 22,90
Zeit bis zur Folgebehandlung Median [95% KI] Q1-Q3	19,75 [17,35; 22,54] 16,62 - 24,77	18,20 [16,23; 24,02] 15,70 - 24,02
EORTC-QLQ-C30 Median (Min-Max) Q1-Q3	13,80 (0,03 - 30,16) 5,59 - 16,76	5,42 (0,03 - 27,40) 2,83 - 9,00
CLL/SLL Symptome Median (Min-Max) Q1-Q3	15,44 (0,03 - 32,43) 7,39 - 18,43	5,55 (0,03 - 29,44) 3,71 - 10,18
Fatigue Median (Min-Max) Q1-Q3	15,44 (0,03 - 32,43) 7,39 - 18,43	5,55 (0,03 - 29,44) 3,71 - 10,18
Körperliche Funktion Median (Min-Max) Q1-Q3	15,44 (0,03 - 32,43) 7,39 - 18,43	5,55 (0,03 - 29,44) 3,71 - 10,18
PGIS Median (Min-Max) Q1-Q3	15,52 (0,03 - 32,43) 7,46 - 18,43	5,55 (0,03 - 29,44) 3,71 - 9,59
PGIC Median (Min-Max) Q1-Q3	15,61 (0,95 - 32,43) 8,51 - 18,43	5,55 (0,92 - 29,44) 3,91 - 10,18
EQ-5D VAS Median (Min-Max) Q1-Q3	13,80 (0,03 - 30,16) 5,59 - 16,82	5,55 (0,03 - 27,40) 2,76 - 8,48
Unerwünschte Ereignisse Median (Min-Max) Q1-Q3	16,72 (1,35 - 33,41) 11,56 - 19,84	5,95 (1,25 - 29,44) 4,17 - 9,63

Behandlung	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient’s Global Impression of Severity; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; VAS: Visuelle Analogskala. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. Die Beobachtungsdauern für Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Folgebehandlung wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt. Für alle anderen Endpunkte wurde eine deskriptive Statistik berechnet. Die Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte wurden für behandelte Patienten vom Tag der ersten Dosis bis zur letzten auswertbaren Messung bestimmt. Für Patienten ohne Beobachtung nach Beginn der Therapie wurde eine Dauer von 1 Tag angenommen. Für nicht behandelte Patienten wurden die Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte vom Tag der ersten auswertbaren Messung bis zur letzten auswertbaren Messung bestimmt. Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus (letzter Behandlungstag+37, Tod, erste Folgetherapie, Studienabschluss, Datum des Datenschnitts) berechnet. Die Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben berücksichtigt Daten, die über den Zeitpunkt des Therapiewechsels hinaus erhoben wurden. Progressionsfreies Überleben basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC).		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_fupt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_fupt_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl

/lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adtte

03DEC2024 / 07:53

Tabelle 28: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite		
Baseline ^c	47/58 (81,0)	43/53 (81,1)
Woche 13	43/54 (79,6)	30/42 (71,4)
Woche 25	41/50 (82,0)	17/24 (70,8)
Woche 37	36/45 (80,0)	10/18 (55,6)
Woche 49	32/44 (72,7)	7/11 (63,6)
Woche 61	32/42 (76,2)	5/8 (62,5)
Woche 73	21/32 (65,6)	4/6 (66,7)
Woche 85	10/15 (66,7)	4/5 (80,0)
Woche 97	7/10 (70,0)	1/1 (100,0)
Woche 109	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 121	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 133	1/2 (50,0)	0
Woche 145	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	6/31 (19,4)	22/50 (44,0)
Safety Follow-up	6/20 (30,0)	6/25 (24,0)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden. c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_rr_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_qolrr_c30_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:53

Tabelle 29: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (CLL/SLL Symptome basierend auf EORTC Item Listen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite		
Baseline ^c	47/58 (81,0)	43/53 (81,1)
Woche 5	48/56 (85,7)	37/49 (75,5)
Woche 9	49/56 (87,5)	30/46 (65,2)
Woche 13	45/54 (83,3)	33/42 (78,6)
Woche 17	45/53 (84,9)	33/39 (84,6)
Woche 21	44/51 (86,3)	29/38 (76,3)
Woche 25	43/50 (86,0)	18/24 (75,0)
Woche 29	35/48 (72,9)	12/22 (54,5)
Woche 33	31/45 (68,9)	10/20 (50,0)
Woche 37	38/45 (84,4)	11/18 (61,1)
Woche 41	28/44 (63,6)	10/14 (71,4)
Woche 45	26/44 (59,1)	9/13 (69,2)
Woche 49	33/44 (75,0)	8/11 (72,7)
Woche 53	27/42 (64,3)	4/9 (44,4)
Woche 57	27/42 (64,3)	5/9 (55,6)
Woche 61	32/42 (76,2)	5/8 (62,5)
Woche 65	25/36 (69,4)	5/7 (71,4)
Woche 69	24/34 (70,6)	5/7 (71,4)
Woche 73	21/32 (65,6)	4/6 (66,7)
Woche 77	16/25 (64,0)	4/6 (66,7)
Woche 81	12/16 (75,0)	3/5 (60,0)
Woche 85	11/15 (73,3)	4/5 (80,0)
Woche 89	11/14 (78,6)	2/3 (66,7)
Woche 93	9/12 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 97	8/10 (80,0)	1/1 (100,0)
Woche 101	8/9 (88,9)	1/1 (100,0)
Woche 105	6/8 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 109	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 113	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 117	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 121	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 125	1/3 (33,3)	1/1 (100,0)
Woche 129	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 133	1/2 (50,0)	0

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Woche 137	0/1 (0,0)	0
Woche 141	1/1 (100,0)	0
Woche 145	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	13/31 (41,9)	25/50 (50,0)
Safety Follow-up	6/20 (30,0)	9/25 (36,0)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden. c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_rr_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_qolrr_ilsy_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
 03DEC2024 / 07:53

Tabelle 30: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (Fatigue basierend auf EORTC Item Listen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite		
Baseline ^c	47/58 (81,0)	43/53 (81,1)
Woche 5	48/56 (85,7)	37/49 (75,5)
Woche 9	49/56 (87,5)	30/46 (65,2)
Woche 13	45/54 (83,3)	33/42 (78,6)
Woche 17	45/53 (84,9)	33/39 (84,6)
Woche 21	44/51 (86,3)	29/38 (76,3)
Woche 25	43/50 (86,0)	18/24 (75,0)
Woche 29	35/48 (72,9)	12/22 (54,5)
Woche 33	31/45 (68,9)	10/20 (50,0)
Woche 37	38/45 (84,4)	11/18 (61,1)
Woche 41	28/44 (63,6)	10/14 (71,4)
Woche 45	26/44 (59,1)	9/13 (69,2)
Woche 49	33/44 (75,0)	8/11 (72,7)
Woche 53	27/42 (64,3)	4/9 (44,4)
Woche 57	27/42 (64,3)	5/9 (55,6)
Woche 61	32/42 (76,2)	5/8 (62,5)
Woche 65	25/36 (69,4)	5/7 (71,4)
Woche 69	24/34 (70,6)	5/7 (71,4)
Woche 73	21/32 (65,6)	4/6 (66,7)
Woche 77	16/25 (64,0)	4/6 (66,7)
Woche 81	12/16 (75,0)	3/5 (60,0)
Woche 85	11/15 (73,3)	4/5 (80,0)
Woche 89	11/14 (78,6)	2/3 (66,7)
Woche 93	9/12 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 97	8/10 (80,0)	1/1 (100,0)
Woche 101	8/9 (88,9)	1/1 (100,0)
Woche 105	6/8 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 109	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 113	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 117	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 121	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 125	1/3 (33,3)	1/1 (100,0)
Woche 129	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 133	1/2 (50,0)	0

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Woche 137	0/1 (0,0)	0
Woche 141	1/1 (100,0)	0
Woche 145	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	13/31 (41,9)	25/50 (50,0)
Safety Follow-up	6/20 (30,0)	9/25 (36,0)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden. c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_rr_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_qolrr_ilfa_ittta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
 03DEC2024 / 07:53

Tabelle 31: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (Körperliche Funktion basierend auf EORTC Item Liste 19) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite		
Baseline ^c	47/58 (81,0)	43/53 (81,1)
Woche 5	48/56 (85,7)	37/49 (75,5)
Woche 9	49/56 (87,5)	30/46 (65,2)
Woche 13	45/54 (83,3)	33/42 (78,6)
Woche 17	47/53 (88,7)	33/39 (84,6)
Woche 21	44/51 (86,3)	29/38 (76,3)
Woche 25	43/50 (86,0)	18/24 (75,0)
Woche 29	36/48 (75,0)	12/22 (54,5)
Woche 33	31/45 (68,9)	10/20 (50,0)
Woche 37	38/45 (84,4)	11/18 (61,1)
Woche 41	28/44 (63,6)	10/14 (71,4)
Woche 45	26/44 (59,1)	9/13 (69,2)
Woche 49	33/44 (75,0)	8/11 (72,7)
Woche 53	27/42 (64,3)	4/9 (44,4)
Woche 57	27/42 (64,3)	5/9 (55,6)
Woche 61	32/42 (76,2)	5/8 (62,5)
Woche 65	25/36 (69,4)	5/7 (71,4)
Woche 69	24/34 (70,6)	5/7 (71,4)
Woche 73	21/32 (65,6)	4/6 (66,7)
Woche 77	16/25 (64,0)	4/6 (66,7)
Woche 81	12/16 (75,0)	3/5 (60,0)
Woche 85	11/15 (73,3)	4/5 (80,0)
Woche 89	11/14 (78,6)	2/3 (66,7)
Woche 93	9/12 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 97	8/10 (80,0)	1/1 (100,0)
Woche 101	8/9 (88,9)	1/1 (100,0)
Woche 105	6/8 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 109	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 113	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 117	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 121	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 125	1/3 (33,3)	1/1 (100,0)
Woche 129	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 133	1/2 (50,0)	0

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Woche 137	0/1 (0,0)	0
Woche 141	1/1 (100,0)	0
Woche 145	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	13/31 (41,9)	25/50 (50,0)
Safety Follow-up	6/20 (30,0)	9/25 (36,0)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden. c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_rr_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_qolrr_ilpf_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
 03DEC2024 / 07:53

Tabelle 32: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (PGIS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite		
Baseline ^c	47/58 (81,0)	41/53 (77,4)
Woche 5	48/56 (85,7)	37/49 (75,5)
Woche 9	49/56 (87,5)	30/46 (65,2)
Woche 13	44/54 (81,5)	32/42 (76,2)
Woche 17	45/53 (84,9)	33/39 (84,6)
Woche 21	44/51 (86,3)	29/38 (76,3)
Woche 25	42/50 (84,0)	17/24 (70,8)
Woche 29	34/48 (70,8)	12/22 (54,5)
Woche 33	31/45 (68,9)	10/20 (50,0)
Woche 37	36/45 (80,0)	10/18 (55,6)
Woche 41	28/44 (63,6)	10/14 (71,4)
Woche 45	26/44 (59,1)	9/13 (69,2)
Woche 49	33/44 (75,0)	8/11 (72,7)
Woche 53	27/42 (64,3)	4/9 (44,4)
Woche 57	27/42 (64,3)	5/9 (55,6)
Woche 61	31/42 (73,8)	5/8 (62,5)
Woche 65	24/36 (66,7)	5/7 (71,4)
Woche 69	24/34 (70,6)	5/7 (71,4)
Woche 73	20/32 (62,5)	4/6 (66,7)
Woche 77	16/25 (64,0)	4/6 (66,7)
Woche 81	12/16 (75,0)	3/5 (60,0)
Woche 85	10/15 (66,7)	4/5 (80,0)
Woche 89	11/14 (78,6)	2/3 (66,7)
Woche 93	9/12 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 97	8/10 (80,0)	0/1 (0,0)
Woche 101	8/9 (88,9)	1/1 (100,0)
Woche 105	6/8 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 109	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 113	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 117	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 121	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 125	1/3 (33,3)	1/1 (100,0)
Woche 129	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 133	1/2 (50,0)	0

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Woche 137	0/1 (0,0)	0
Woche 141	1/1 (100,0)	0
Woche 145	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	13/31 (41,9)	25/50 (50,0)
Safety Follow-up	9/20 (45,0)	11/25 (44,0)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden. c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_rr_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_qolrr_pgis_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adecogp1
 03DEC2024 / 07:53

Tabelle 33: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (PGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite		
Woche 5	46/56 (82,1)	35/49 (71,4)
Woche 9	47/56 (83,9)	30/46 (65,2)
Woche 13	43/54 (79,6)	32/42 (76,2)
Woche 17	45/53 (84,9)	33/39 (84,6)
Woche 21	44/51 (86,3)	29/38 (76,3)
Woche 25	40/50 (80,0)	16/24 (66,7)
Woche 29	34/48 (70,8)	12/22 (54,5)
Woche 33	31/45 (68,9)	10/20 (50,0)
Woche 37	36/45 (80,0)	10/18 (55,6)
Woche 41	28/44 (63,6)	10/14 (71,4)
Woche 45	26/44 (59,1)	9/13 (69,2)
Woche 49	33/44 (75,0)	8/11 (72,7)
Woche 53	27/42 (64,3)	4/9 (44,4)
Woche 57	27/42 (64,3)	5/9 (55,6)
Woche 61	31/42 (73,8)	5/8 (62,5)
Woche 65	24/36 (66,7)	5/7 (71,4)
Woche 69	24/34 (70,6)	5/7 (71,4)
Woche 73	20/32 (62,5)	4/6 (66,7)
Woche 77	16/25 (64,0)	4/6 (66,7)
Woche 81	12/16 (75,0)	3/5 (60,0)
Woche 85	10/15 (66,7)	4/5 (80,0)
Woche 89	11/14 (78,6)	2/3 (66,7)
Woche 93	9/12 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 97	8/10 (80,0)	0/1 (0,0)
Woche 101	8/9 (88,9)	1/1 (100,0)
Woche 105	6/8 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 109	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 113	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 117	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 121	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 125	1/3 (33,3)	1/1 (100,0)
Woche 129	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 133	1/2 (50,0)	0
Woche 137	0/1 (0,0)	0

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Woche 141	1/1 (100,0)	0
Woche 145	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	13/31 (41,9)	25/50 (50,0)
Safety Follow-up	9/20 (45,0)	11/25 (44,0)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_rr_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_qolrr_pgic_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adecogp1
03DEC2024 / 07:53

Tabelle 34: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Visite	Pirtobrutinib n/N (%)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a n/N (%)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite		
Baseline ^c	47/58 (81,0)	41/53 (77,4)
Woche 13	42/54 (77,8)	28/42 (66,7)
Woche 25	39/50 (78,0)	15/24 (62,5)
Woche 37	34/45 (75,6)	9/18 (50,0)
Woche 49	31/44 (70,5)	7/11 (63,6)
Woche 61	31/42 (73,8)	5/8 (62,5)
Woche 73	20/32 (62,5)	4/6 (66,7)
Woche 85	9/15 (60,0)	4/5 (80,0)
Woche 97	7/10 (70,0)	0/1 (0,0)
Woche 109	3/4 (75,0)	1/1 (100,0)
Woche 121	2/3 (66,7)	1/1 (100,0)
Woche 133	1/2 (50,0)	0
Woche 145	0/1 (0,0)	0
Visite zum Ende der Behandlung	7/31 (22,6)	22/50 (44,0)
Safety Follow-up	9/20 (45,0)	8/25 (32,0)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden. c: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.		

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_rr_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_qolrr_eq5d_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adeq5dp1
 03DEC2024 / 07:53

Tabelle 35: Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

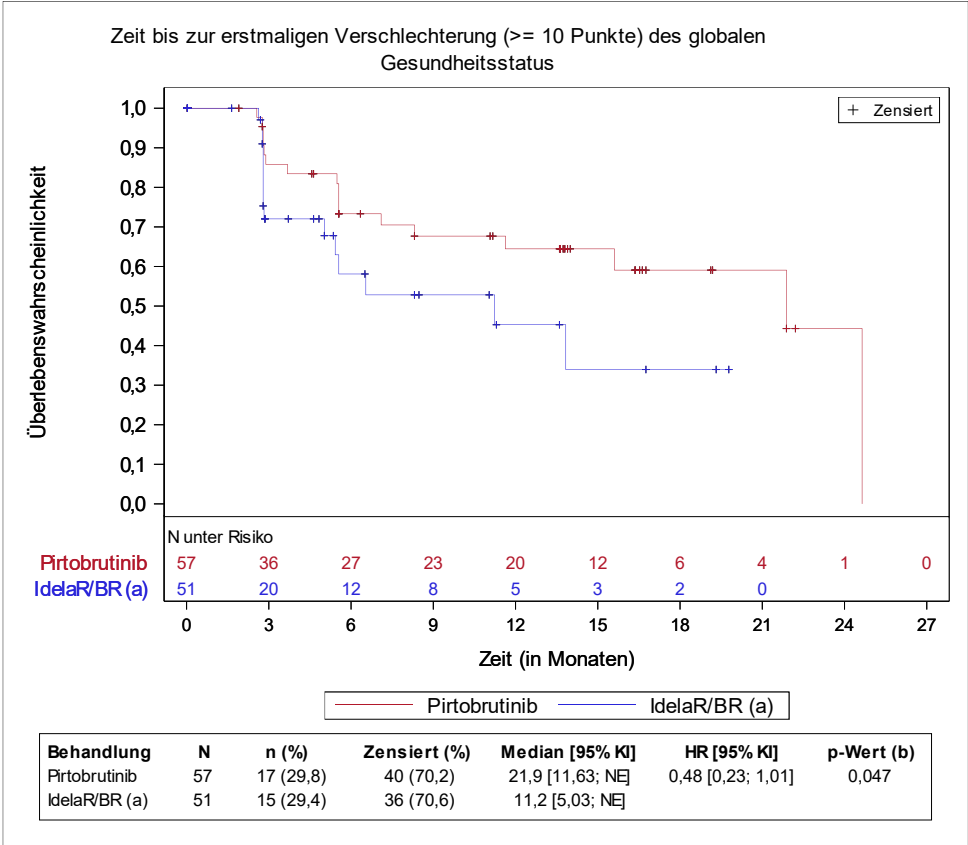
Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Globaler Gesundheitsstatus					
ITT	17/57 (29,8)	21,9 [11,63; NE]	15/51 (29,4)	11,2 [5,03; NE]	0,48 [0,23; 1,01] 0,047
Kognitive Funktion					
ITT	22/57 (38,6)	14,0 [11,17; NE]	16/51 (31,4)	8,3 [4,83; NE]	0,53 [0,27; 1,04] 0,065
Emotionale Funktion					
ITT	17/57 (29,8)	19,2 [11,63; NE]	10/51 (19,6)	19,8 [8,48; NE]	1,01 [0,45; 2,27] 0,987
Körperliche Funktion					
ITT	15/57 (26,3)	24,6 [13,90; NE]	8/51 (15,7)	NE [10,94; NE]	0,75 [0,31; 1,85] 0,531
Rollenfunktion					
ITT	18/57 (31,6)	24,6 [11,63; NE]	20/51 (39,2)	5,6 [2,86; NE]	0,36 [0,18; 0,72] 0,003
Soziale Funktion					
ITT	20/57 (35,1)	16,8 [8,31; NE]	20/51 (39,2)	6,5 [4,83; 11,24]	0,39 [0,21; 0,76] 0,004
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_tte_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tfw10p_c30f_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:03

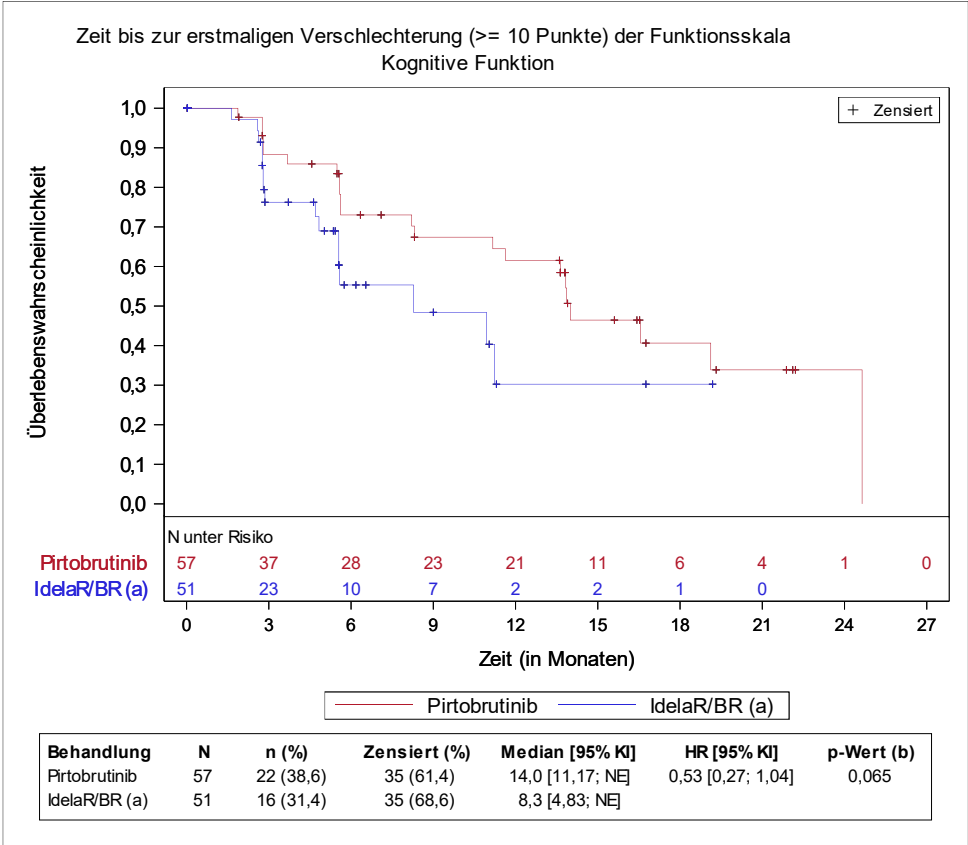
Abbildung 35.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwgh10p_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

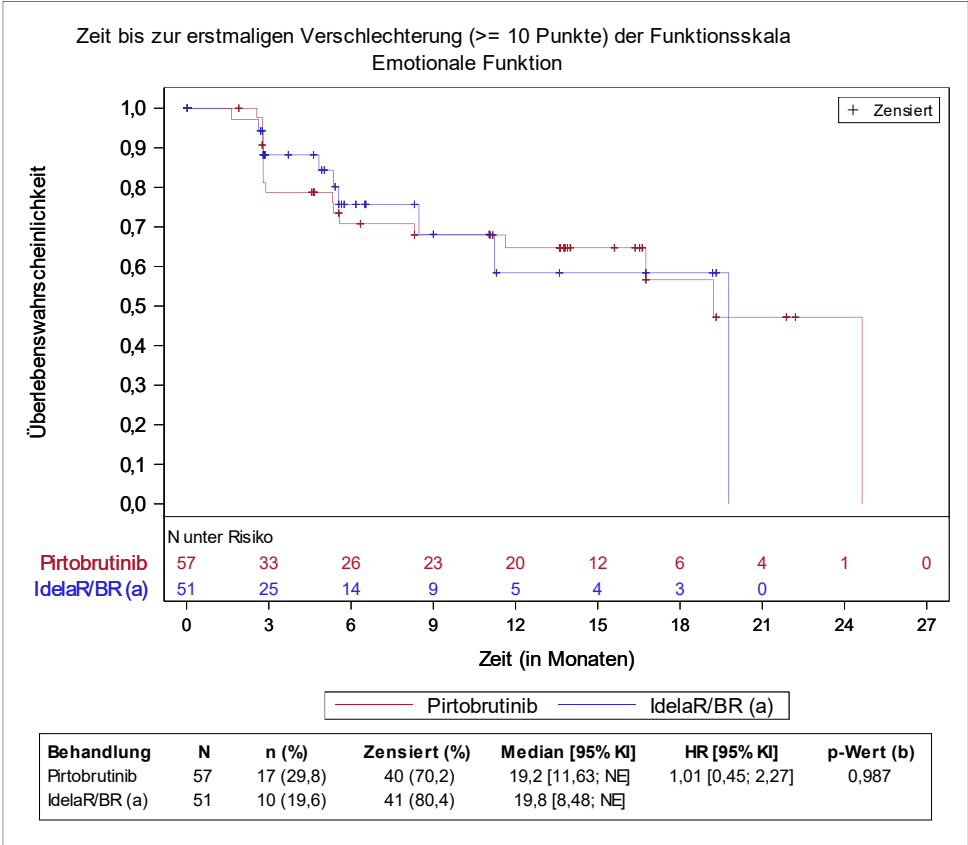
Abbildung 35.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwcf10p_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

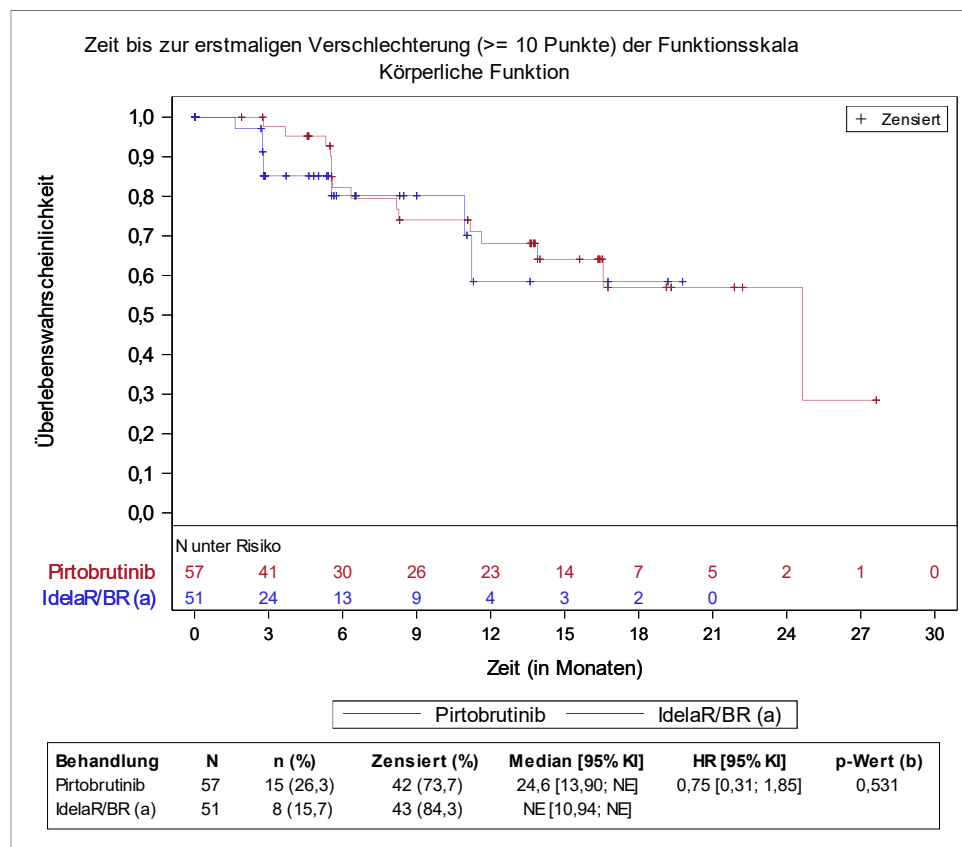
Abbildung 35.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwef10p_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 35.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

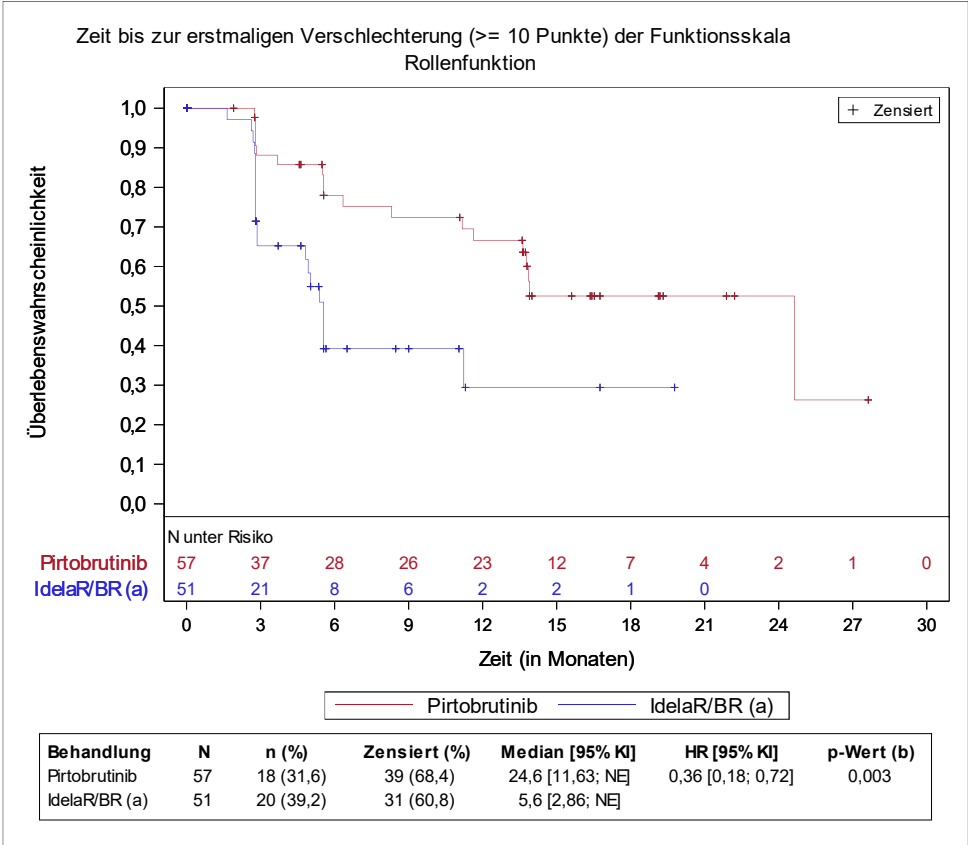
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpf10p_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

03DEC2024 / 08:05

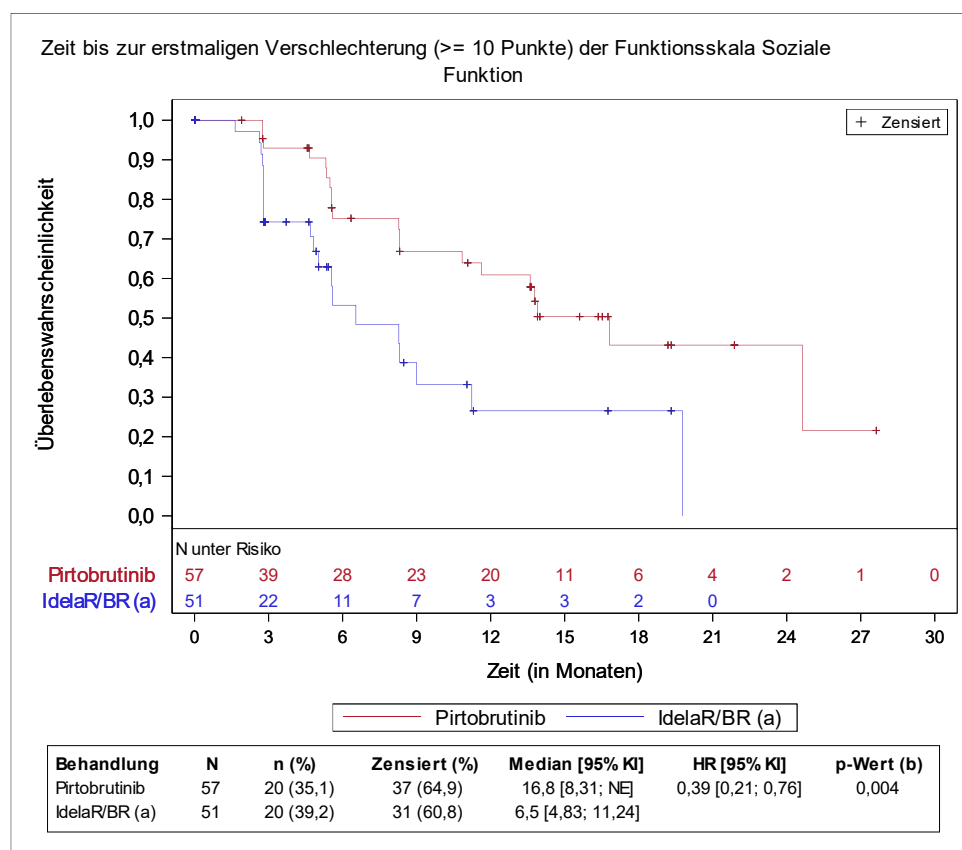
Abbildung 35.5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwrf10p_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 35.6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwsf10p_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

03DEC2024 / 08:05

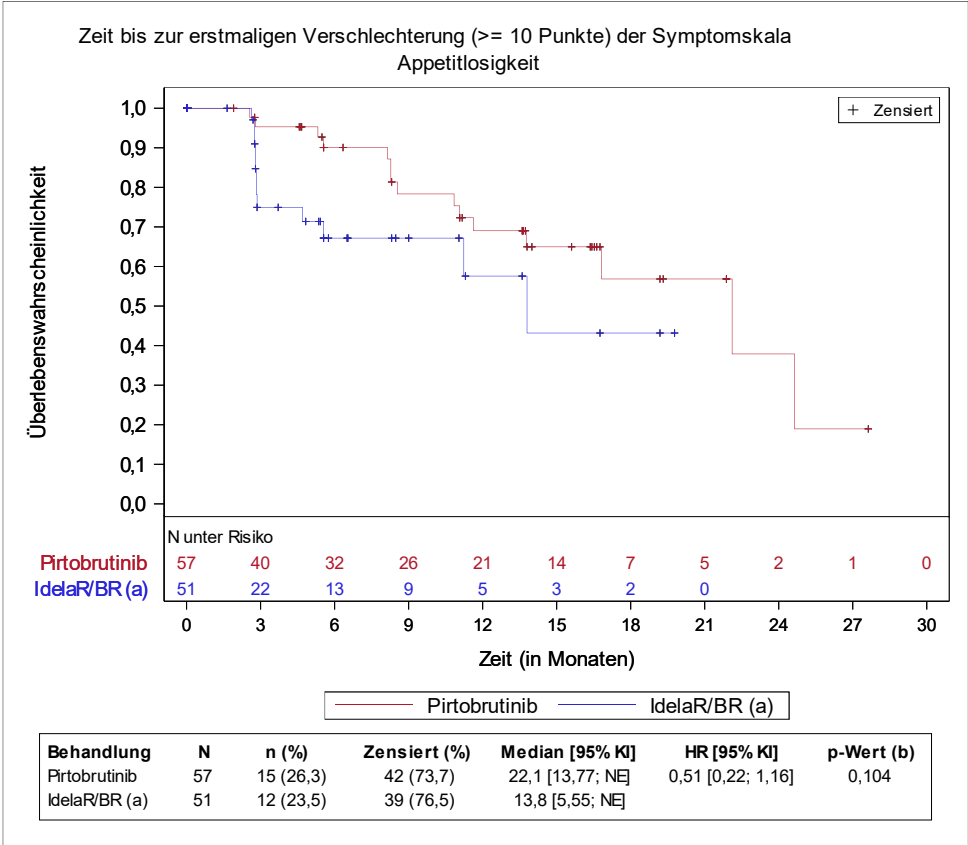
Tabelle 36: Ergebnisse der Symptomsskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Population	Pirtobrutinib		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		HR [95% KI] p-Wert ^c
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	
Appetitlosigkeit					
ITT	15/57 (26,3)	22,1 [13,77; NE]	12/51 (23,5)	13,8 [5,55; NE]	0,51 [0,22; 1,16] 0,104
Diarrhö					
ITT	12/57 (21,1)	NE [16,76; NE]	10/51 (19,6)	13,6 [6,54; NE]	0,60 [0,25; 1,45] 0,250
Dyspnoe					
ITT	14/57 (24,6)	NE [11,17; NE]	14/51 (27,5)	19,2 [5,55; NE]	0,46 [0,21; 0,98] 0,041
Fatigue					
ITT	20/57 (35,1)	16,4 [8,31; NE]	19/51 (37,3)	5,6 [2,86; NE]	0,52 [0,27; 1,01] 0,047
Verstopfung					
ITT	15/57 (26,3)	24,6 [11,63; NE]	10/51 (19,6)	NE [5,55; NE]	0,88 [0,38; 2,03] 0,776
Schlaflosigkeit					
ITT	15/57 (26,3)	24,6 [14,69; NE]	14/51 (27,5)	11,2 [5,55; NE]	0,48 [0,22; 1,05] 0,069
Übelkeit und Erbrechen					
ITT	9/57 (15,8)	24,6 [24,64; NE]	13/51 (25,5)	11,2 [5,55; NE]	0,33 [0,13; 0,82] 0,012
Schmerz					
ITT	17/57 (29,8)	16,8 [7,10; NE]	12/51 (23,5)	11,2 [5,55; NE]	0,79 [0,36; 1,73] 0,511

Population	Pirtobrutinib	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a			
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_tte_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tfw10p_c30s_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:03

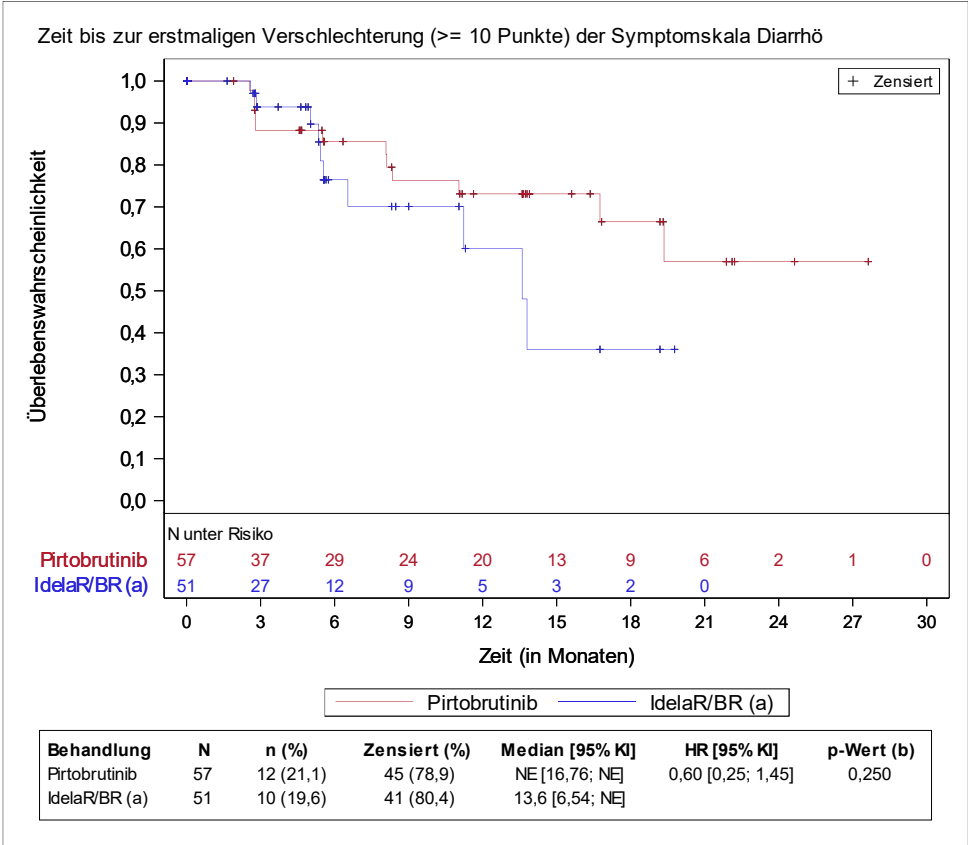
Abbildung 36.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwap10p_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

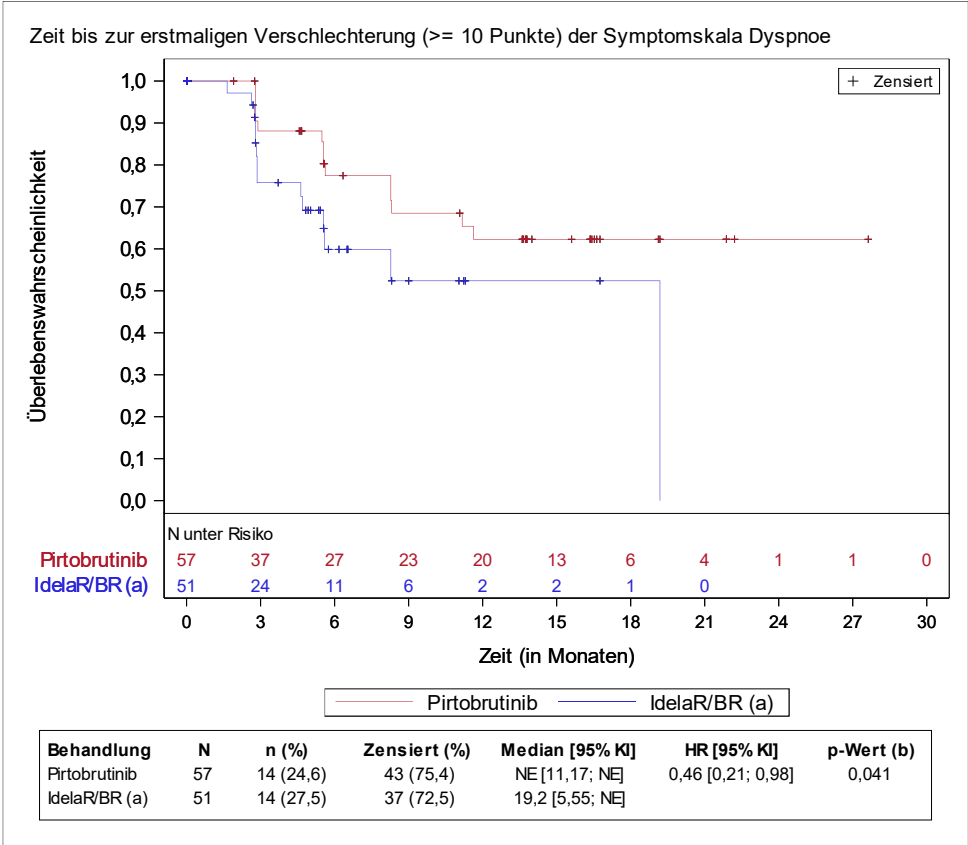
Abbildung 36.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwdi10p_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

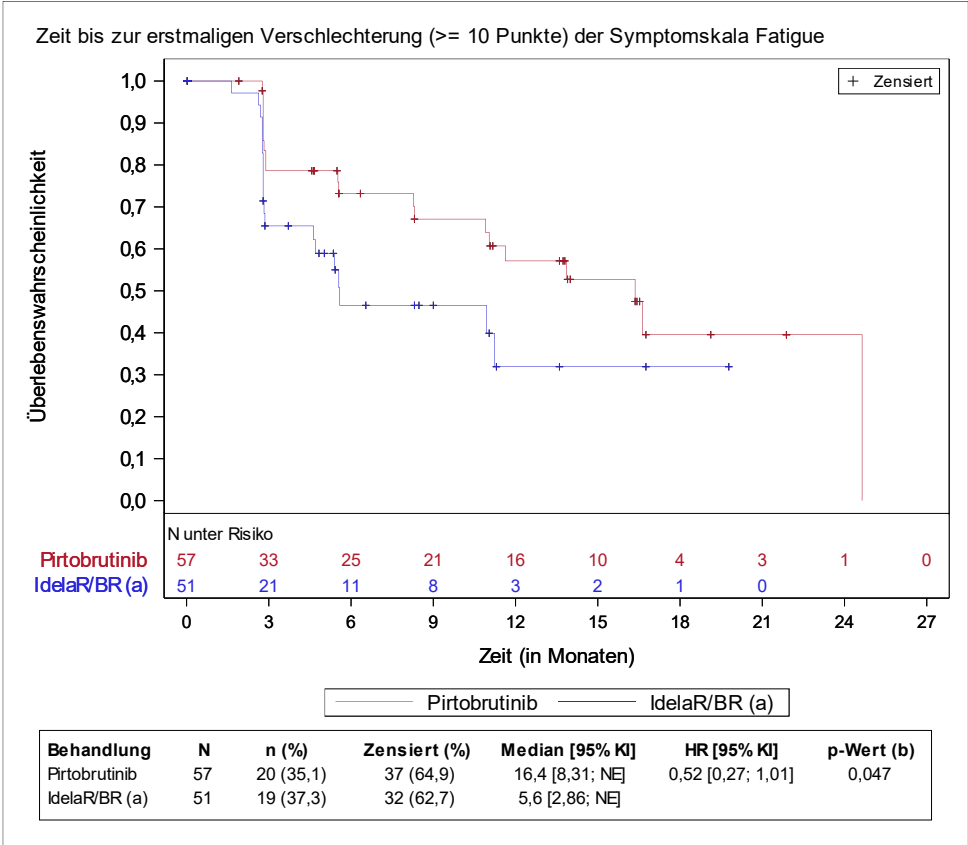
Abbildung 36.3: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwdy10p_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

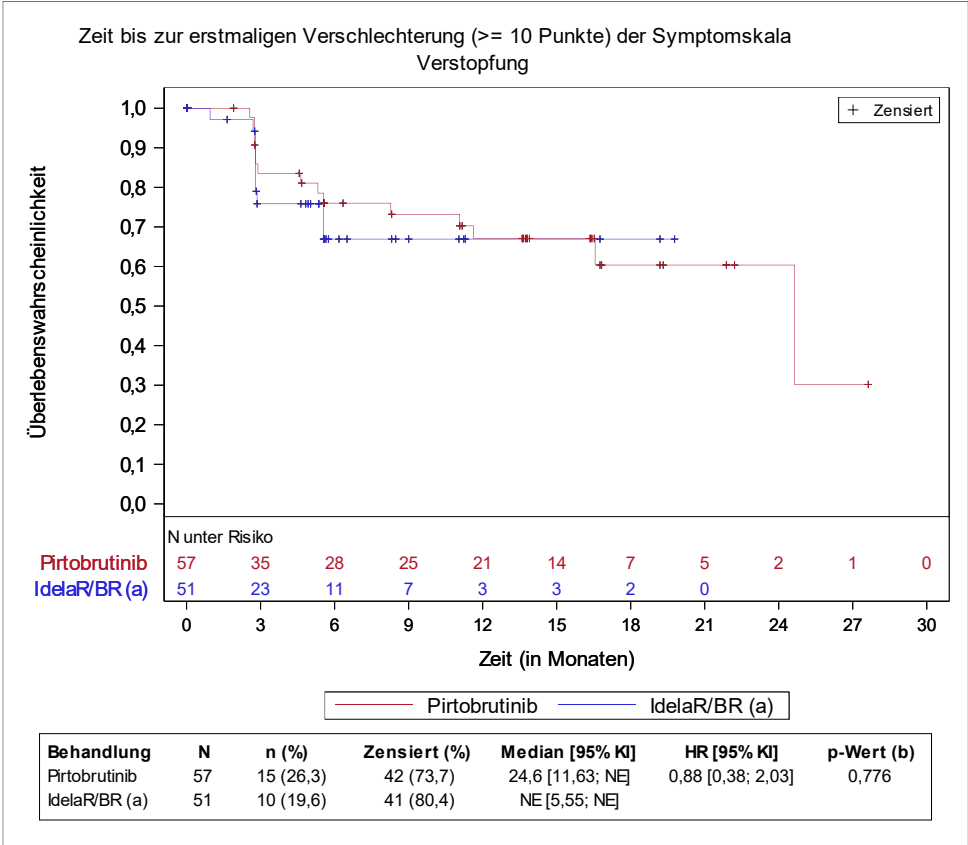
Abbildung 36.4: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwfa10p_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

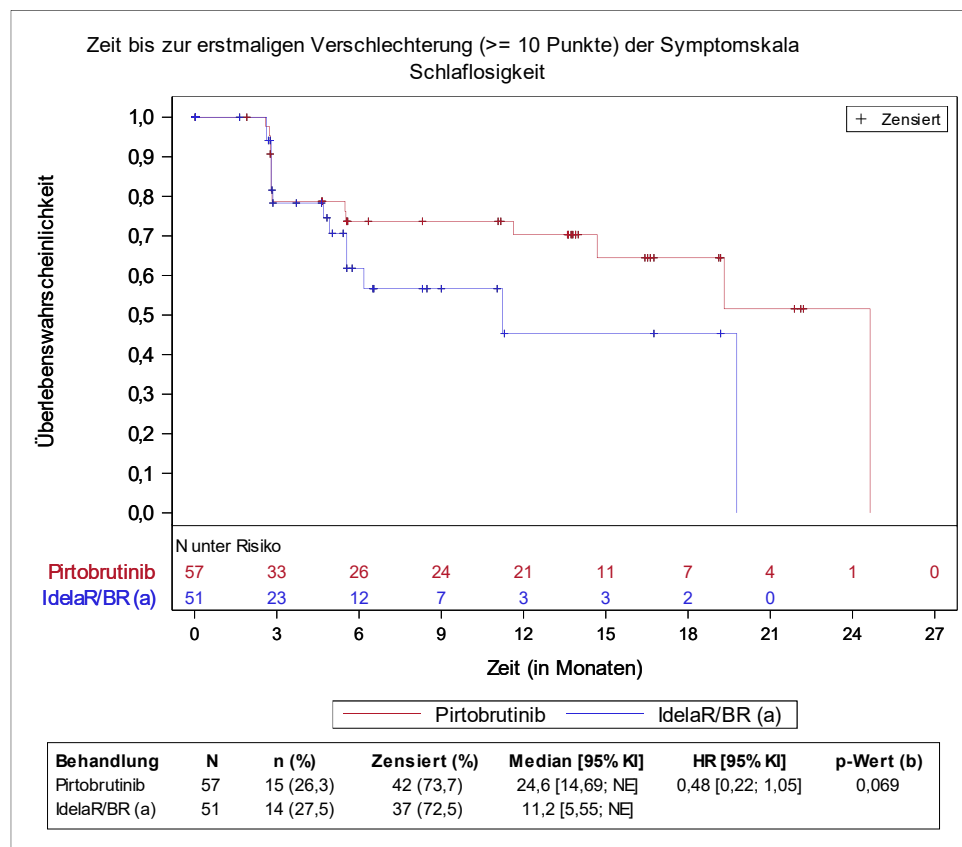
Abbildung 36.5: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwco10p_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 36.6: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

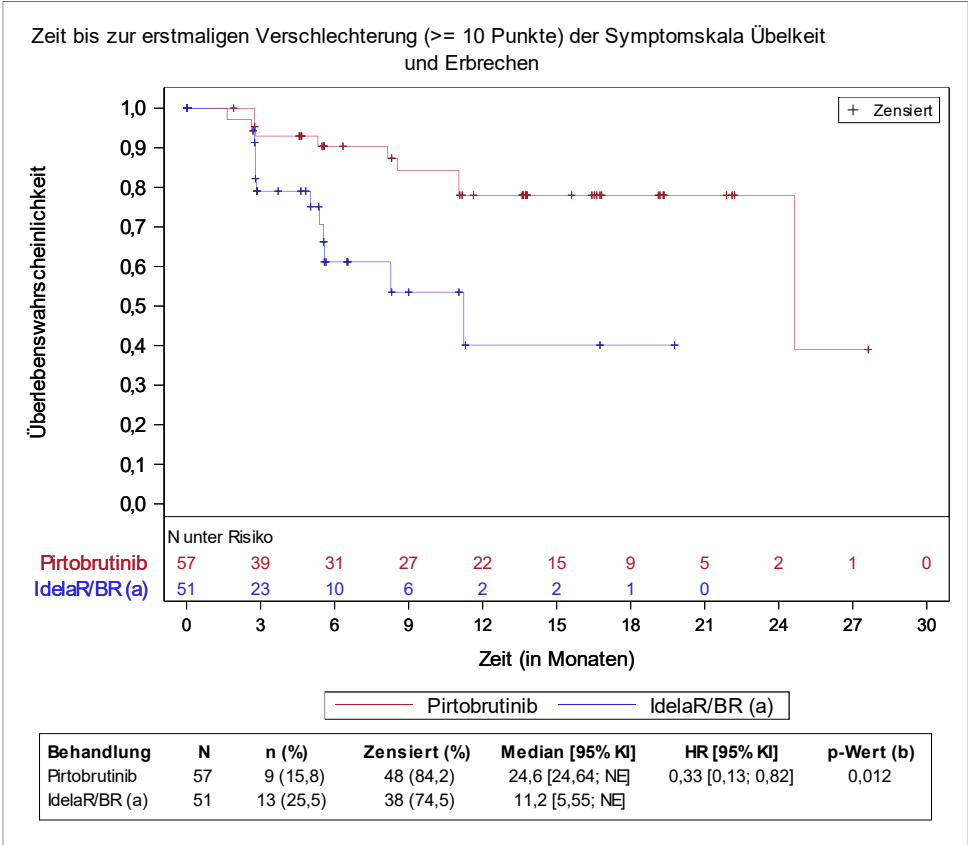
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwin10p_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

03DEC2024 / 08:05

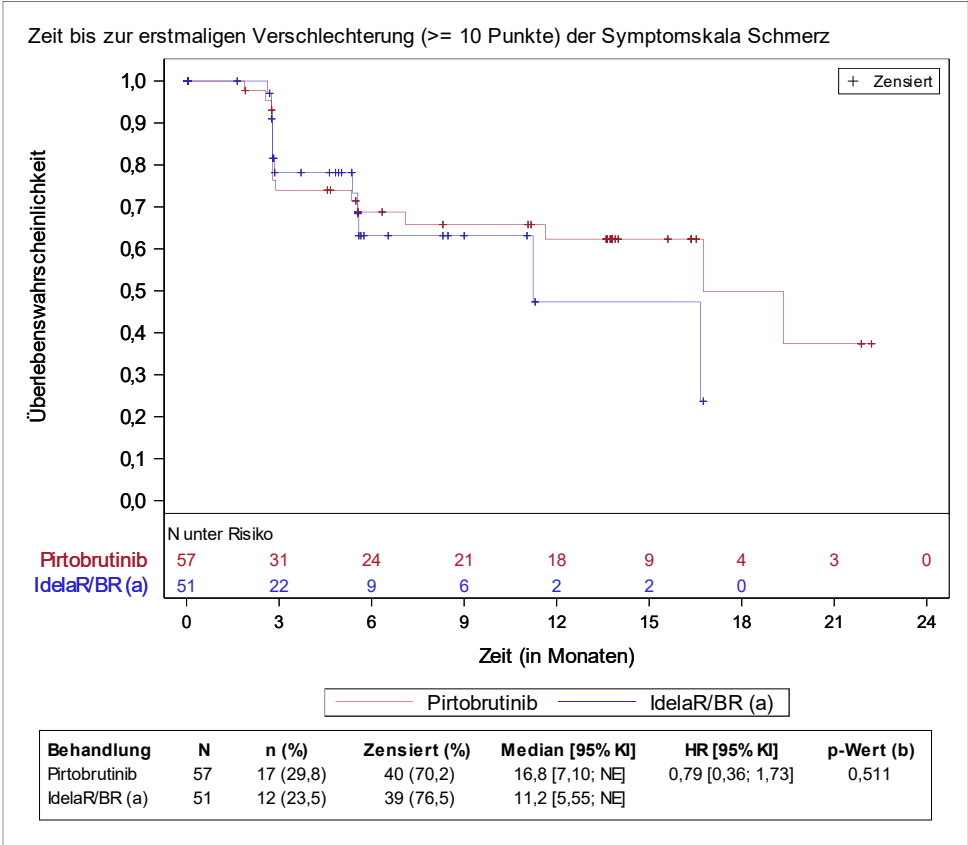
Abbildung 36.7: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fnv10p_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 36.8: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpa10p_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Tabelle 37: Ergebnisse der Symptomsskalen basierend auf EORTC Item Listen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

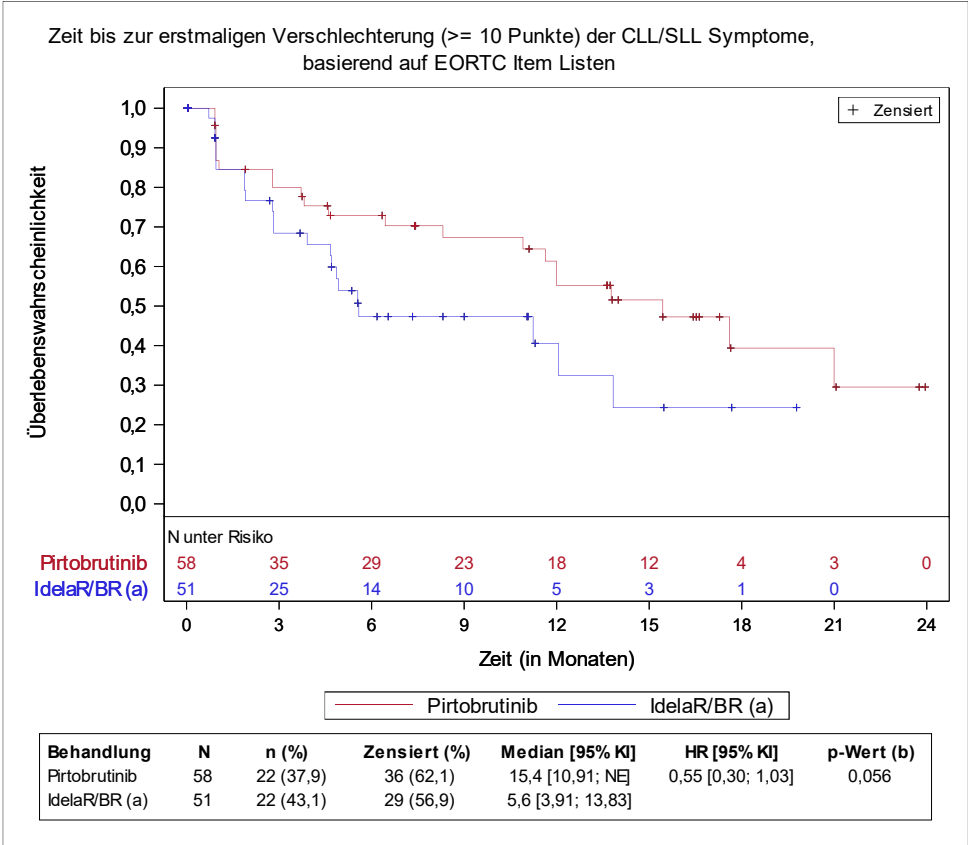
Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
CLL/SLL Symptome					
ITT	22/58 (37,9)	15,4 [10,91; NE]	22/51 (43,1)	5,6 [3,91; 13,83]	0,55 [0,30; 1,03] 0,056
Fatigue					
ITT	25/58 (43,1)	12,0 [4,60; NE]	27/51 (52,9)	3,9 [1,87; 6,24]	0,57 [0,32; 1,00] 0,047
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_tte_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tfw10p_ilsyfa_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:03

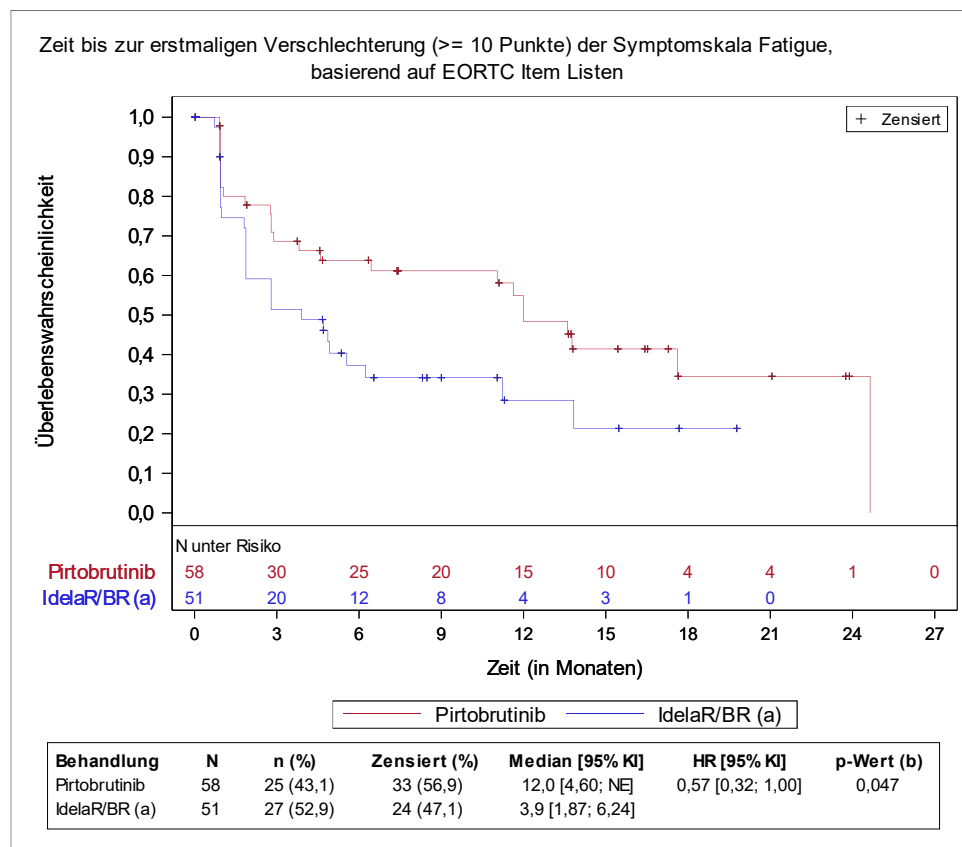
Abbildung 37.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilsy10p_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 37.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilfa10p_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

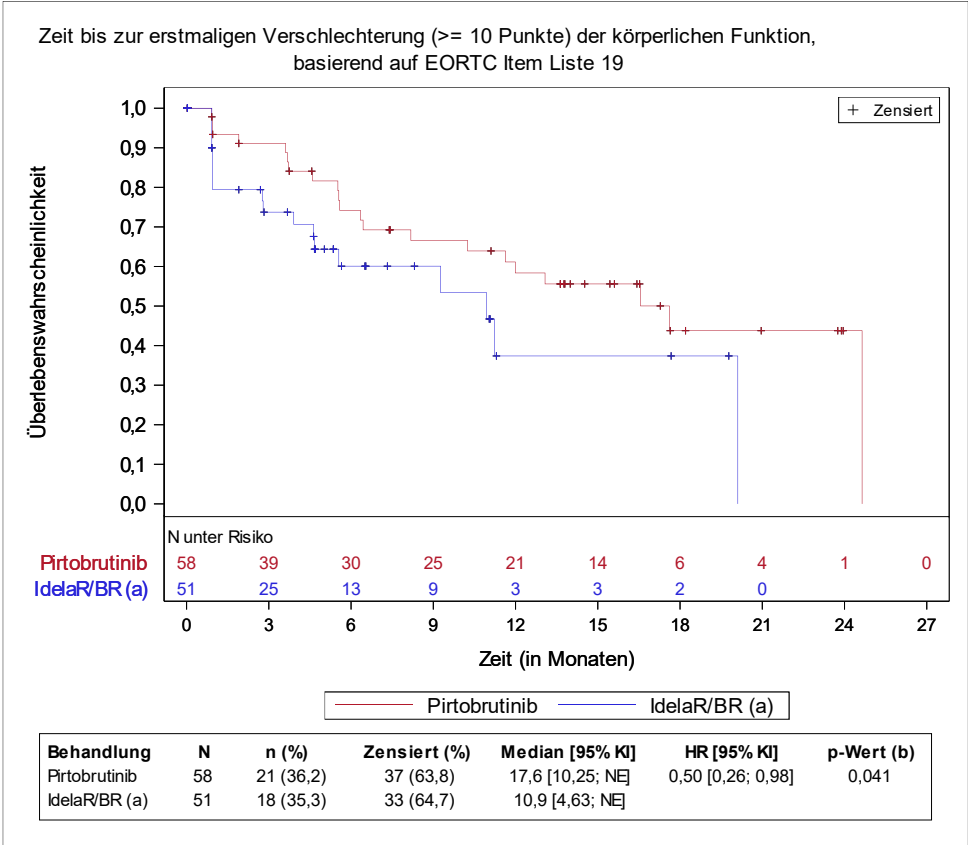
03DEC2024 / 08:05

Tabelle 38: Ergebnisse für Körperliche Funktion basierend auf EORTC Item Liste 19, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a			
Pirtobrutinib					
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Körperliche Funktion					
ITT	21/58 (36,2)	17,6 [10,25; NE]	18/51 (35,3)	10,9 [4,63; NE]	0,50 [0,26; 0,98] 0,041
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_tte_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tfw10p_ilpf_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:03

Abbildung 38.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilpf10p_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

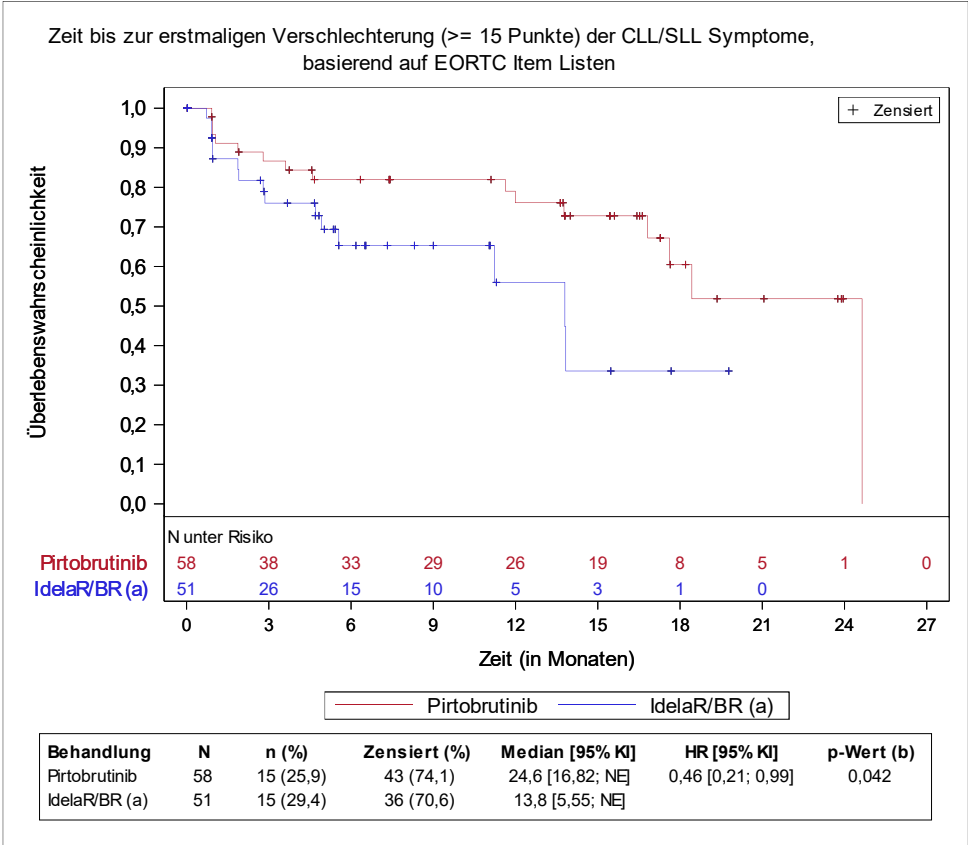
03DEC2024 / 08:05

Tabelle 39: Ergebnisse der Symptomsskalen basierend auf EORTC Item Listen, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a			
	Pirtobrutinib				
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
CLL/SLL Symptome					
ITT	15/58 (25,9)	24,6 [16,82; NE]	15/51 (29,4)	13,8 [5,55; NE]	0,46 [0,21; 0,99] 0,042
Fatigue					
ITT	22/58 (37,9)	16,8 [11,63; NE]	22/51 (43,1)	5,6 [3,78; 13,83]	0,57 [0,31; 1,06] 0,073
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_tte_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tfw15p_ilsyfa_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:03

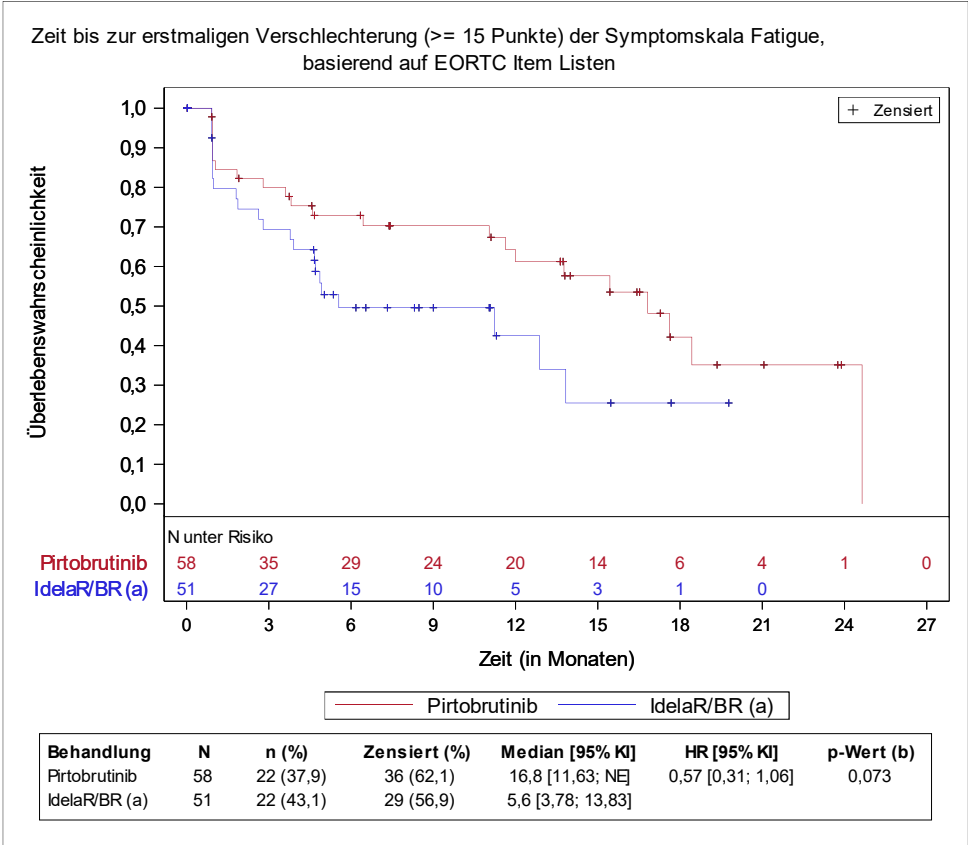
Abbildung 39.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilsy15p_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 39.2: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

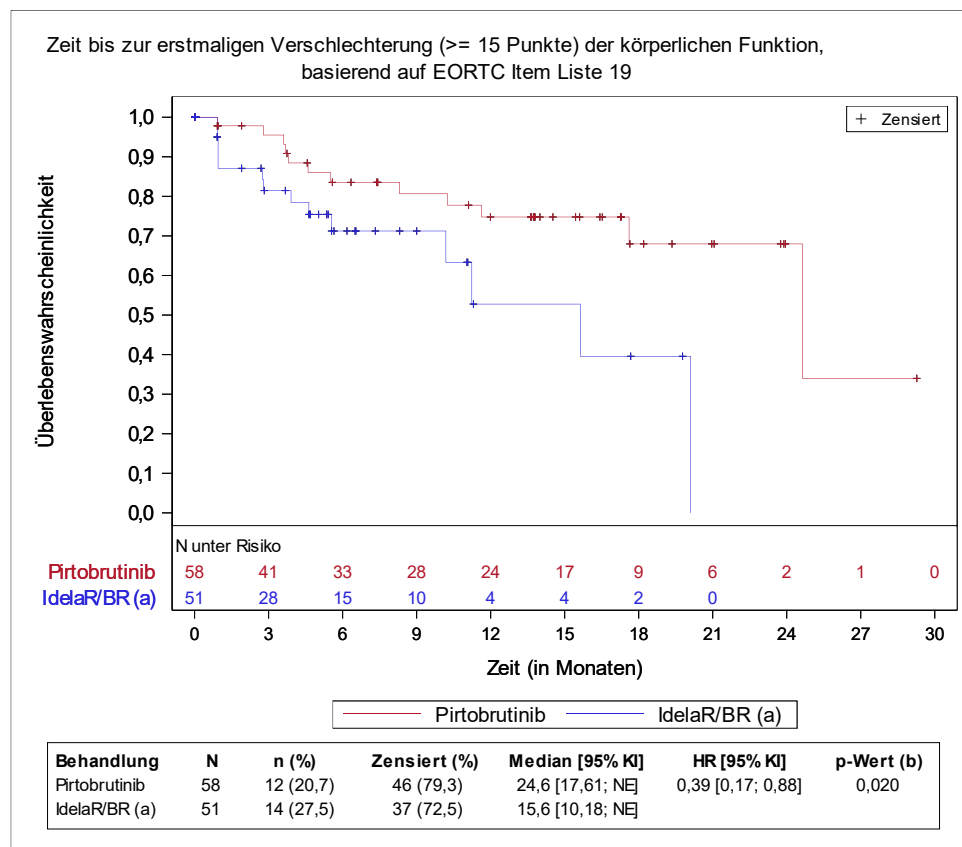
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilfa15p_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Tabelle 40: Ergebnisse für Körperliche Funktion basierend auf EORTC Item Liste 19, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

		Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a			
Pirtobrutinib					
		Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]		Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
Population	n/N (%)		n/N (%)		
Körperliche Funktion					
ITT	12/58 (20,7)	24,6 [17,61; NE]	14/51 (27,5)	15,6 [10,18; NE]	0,39 [0,17; 0,88] 0,020
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_tte_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tfw15p_ilpf_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:03

Abbildung 40.1: Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der körperlichen Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwilpf15p_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

03DEC2024 / 08:05

Tabelle 41: Ergebnisse für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

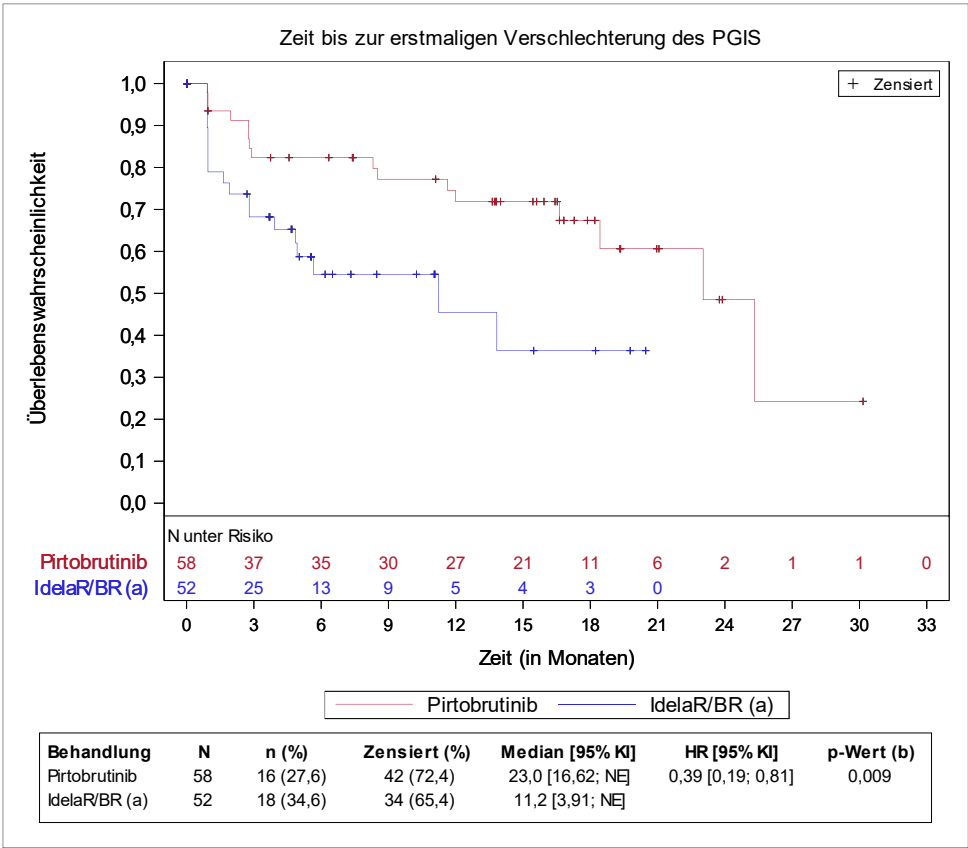
Pirtobrutinib			Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a		
Population	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^b [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert ^c
PGIS					
ITT	16/58 (27,6)	23,0 [16,62; NE]	18/52 (34,6)	11,2 [3,91; NE]	0,39 [0,19; 0,81] 0,009
PGIC					
ITT	11/57 (19,3)	11,6 [2,89; 19,32]	14/49 (28,6)	2,3 [0,95; 6,54]	0,38 [0,14; 1,07] 0,064
EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte)					
ITT	11/58 (19,0)	25,3 [16,82; NE]	8/51 (15,7)	13,8 [11,24; NE]	0,42 [0,16; 1,11] 0,071
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient’s Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: In Monaten. c: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test. Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Eine Verschlechterung ist für den PGIS definiert als ein Ansteigen des Baseline-Wertes auf einer 5-stufigen Skala von 0 ('keine Symptome') bis 4 ('sehr schwere Symptome'). Eine Verschlechterung ist für den PGIC definiert als ein Auftreten der Werte 4 ('ein bisschen schlechter') oder 5 ('viel schlechter').					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_tte_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_tfw_pgivas_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:03

Abbildung 41.1: Kaplan-Meier Plot für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

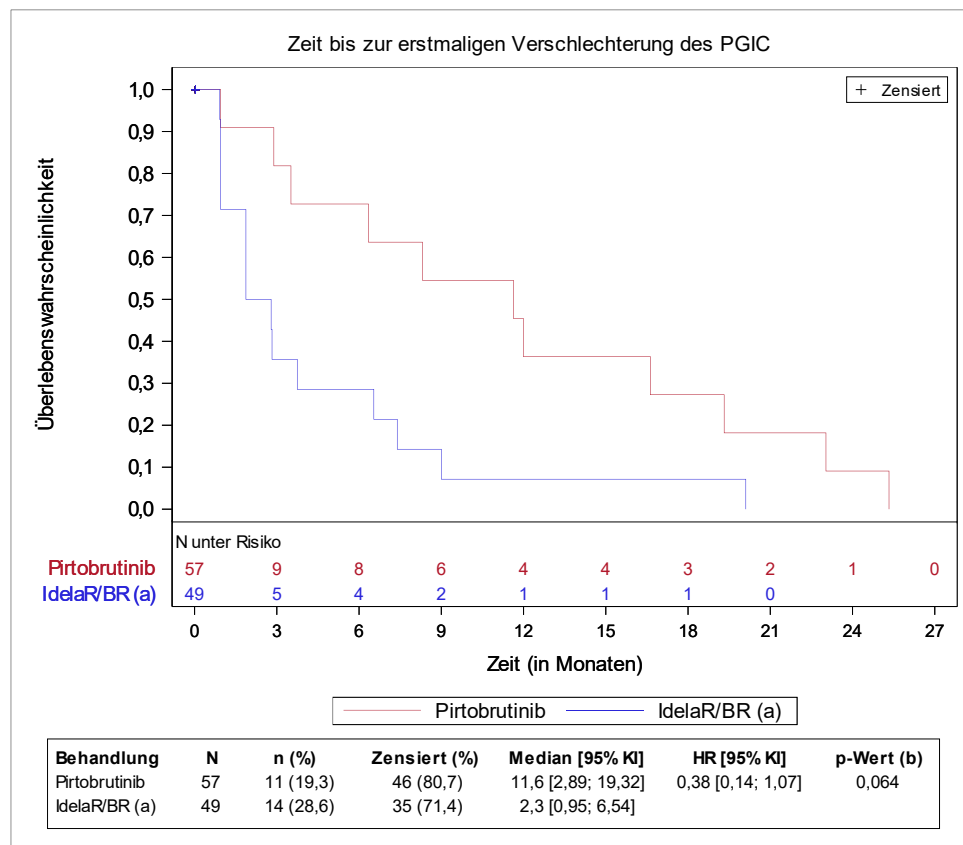
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Eine Verschlechterung ist für den PGIS definiert als ein Ansteigen des Baseline-Wertes auf einer 5-stufigen Skala von 0 ('keine Symptome') bis 4 ('sehr schwere Symptome').

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpgis_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1
03DEC2024 / 08:05

Abbildung 41.2: Kaplan-Meier Plot für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie.

a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.

Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Eine Verschlechterung ist für den PGIC definiert als ein Auftreten der Werte 4 ('ein bisschen schlechter') oder 5 ('viel schlechter').

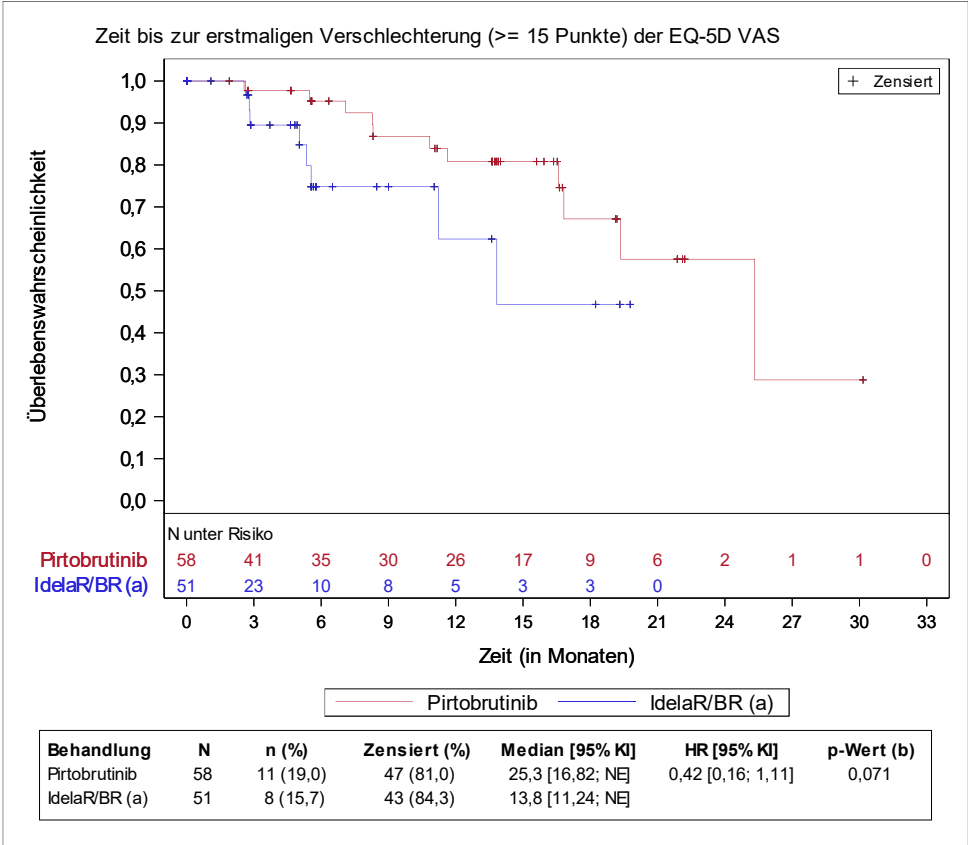
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwpgic_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqstte1

03DEC2024 / 08:05

Abbildung 41.3: Kaplan-Meier Plot für Gesundheitszustand, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala.
a: Therapie nach Ermessen des Prüfarztes unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem Cox-Modell mit Chromosomenanomalie del(17p) (Ja, Nein) als Stratifizierungsvariable und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_km_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_fwvas15p_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqste1
03DEC2024 / 08:05

Tabelle 42: Zusammenfassende Statistik des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Globaler Gesundheitsstatus			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	63,1 (23,68)	62,4 (21,31)	62,8 (22,46)
Median (min; max)	66,7 (8,3; 100,0)	66,7 (0,0; 91,7)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3	50,0-83,3	50,0-83,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	74,6 (17,72)	65,8 (17,56)	71,0 (18,06)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)	66,7 (25,0; 100,0)	66,7 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	58,3-83,3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	8,8 (23,80)	-3,2 (18,12)	3,9 (22,32)
Median (min; max)	8,3 (-41,7; 66,7)	0,0 (-50,0; 50,0)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7	-16,7-0,0	-8,3-16,7
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	73,4 (21,99)	66,7 (22,05)	71,4 (22,03)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)	66,7 (0,0; 100,0)	79,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	66,7-83,3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	5,6 (26,05)	-1,3 (27,82)	3,7 (26,41)
Median (min; max)	8,3 (-83,3; 66,7)	0,0 (-83,3; 33,3)	8,3 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	-4,2-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	77,3 (17,09)	70,0 (11,25)	75,7 (16,18)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)	66,7 (58,3; 91,7)	75,0 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	58,3-75,0	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	6,4 (17,60)	11,9 (15,85)	7,4 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)	8,3 (-8,3; 41,7)	8,3 (-33,3; 50,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	76,0 (15,08)	78,6 (12,60)	76,5 (14,54)
Median (min; max)	79,2 (50,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	66,7-83,3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	8,0 (16,89)	15,3 (11,08)	9,3 (16,12)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)	16,7 (0,0; 33,3)	8,3 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	8,3-16,7	0,0-16,7
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	73,7 (19,06)	63,3 (18,26)	72,3 (19,05)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)	66,7 (33,3; 83,3)	75,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	66,7-66,7	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	6,5 (18,05)	1,7 (23,86)	5,8 (18,69)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 50,0)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-8,3	0,0-16,7
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	73,8 (19,59)	70,8 (8,33)	73,3 (18,16)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)	66,7 (66,7; 83,3)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3	66,7-75,0	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	6,5 (18,86)	0,0 (0,00)	5,6 (17,55)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-0,0	0,0-8,3
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	70,0 (20,49)	64,6 (4,17)	68,5 (17,35)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)	66,7 (58,3; 66,7)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3	62,5-66,7	58,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

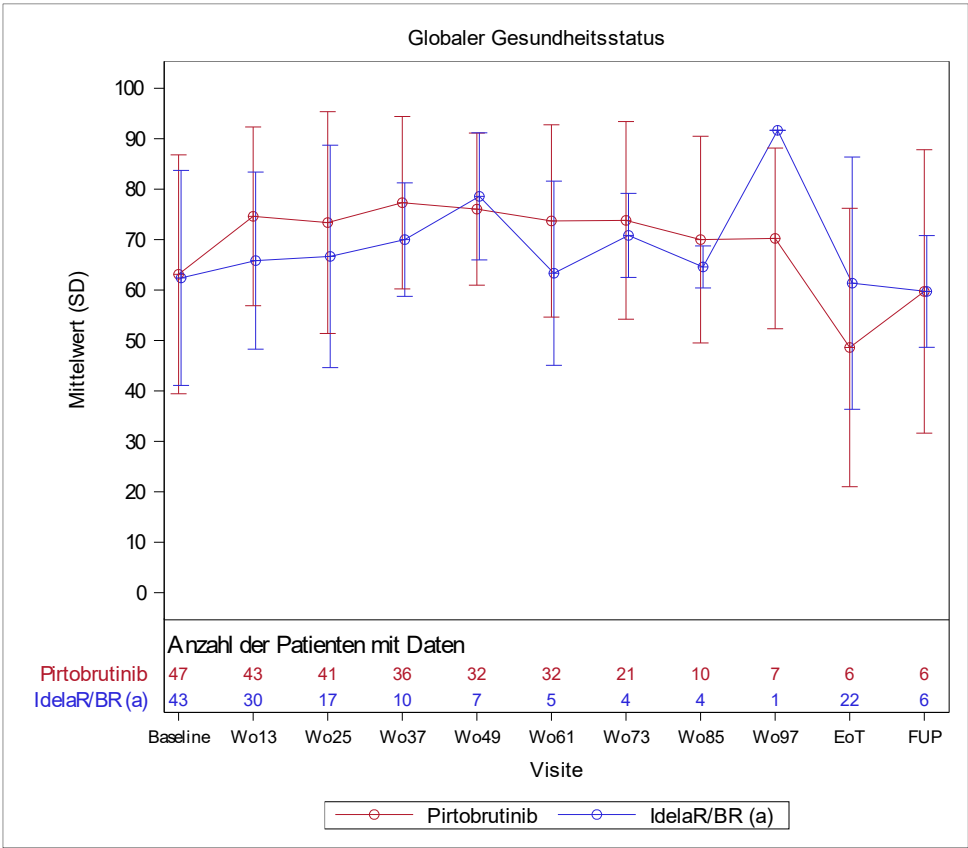
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	1,9 (19,89)	0,0 (0,00)	1,4 (16,98)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	-8,3-0,0	0,0-0,0	-4,2-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	70,2 (17,91)	91,7 (-)	72,9 (18,23)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 83,3)	91,7 (91,7; 91,7)	79,2 (33,3; 91,7)
Q1-Q3	66,7-83,3	91,7-91,7	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-1,2 (16,96)	-	-1,2 (16,96)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)	-	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-	-16,7-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	66,7 (16,67)	91,7 (-)	72,9 (18,48)
Median (min; max)	66,7 (50,0; 83,3)	91,7 (91,7; 91,7)	75,0 (50,0; 91,7)
Q1-Q3	50,0-83,3	91,7-91,7	58,3-87,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	-8,3 (11,79)	-	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)	-	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-	-16,7-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	50,0 (23,57)	83,3 (-)	61,1 (25,46)
Median (min; max)	50,0 (33,3; 66,7)	83,3 (83,3; 83,3)	66,7 (33,3; 83,3)
Q1-Q3	33,3-66,7	83,3-83,3	33,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	-16,7 (0,00)	-	-16,7 (0,00)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; -16,7)	-	-16,7 (-16,7; -16,7)
Q1-Q3	-16,7--16,7	-	-16,7--16,7
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	41,7 (-)	-	41,7 (-)
Median (min; max)	41,7 (41,7; 41,7)	-	41,7 (41,7; 41,7)
Q1-Q3	41,7-41,7	-	41,7-41,7

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-8,3 (-)	-	-8,3 (-)
Median (min; max)	-8,3 (-8,3; -8,3)	-	-8,3 (-8,3; -8,3)
Q1-Q3	-8,3--8,3	-	-8,3--8,3
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	48,6 (27,60)	61,4 (25,01)	58,6 (25,61)
Median (min; max)	45,8 (16,7; 83,3)	66,7 (8,3; 100,0)	66,7 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	25,0-75,0	50,0-75,0	33,3-75,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	-11,1 (19,48)	-6,5 (19,92)	-7,6 (19,49)
Median (min; max)	-12,5 (-41,7; 16,7)	0,0 (-58,3; 25,0)	-4,2 (-58,3; 25,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-16,7-8,3	-16,7-8,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	59,7 (28,10)	59,7 (11,08)	59,7 (20,36)
Median (min; max)	66,7 (8,3; 83,3)	58,3 (50,0; 75,0)	66,7 (8,3; 83,3)
Q1-Q3	50,0-83,3	50,0-66,7	50,0-70,8
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	-12,5 (11,49)	-1,7 (25,28)	-7,6 (18,80)
Median (min; max)	-12,5 (-25,0; 0,0)	0,0 (-33,3; 33,3)	-8,3 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-25,0-0,0	-16,7-8,3	-25,0-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30ghsm_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 42.1: Zeitlicher Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.
a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30ghlp_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 43: Zusammenfassende Statistik der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Kognitive Funktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	84,0 (20,55)	80,6 (18,16)	82,4 (19,41)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)	83,3 (50,0; 100,0)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	88,4 (15,23)	81,1 (19,93)	85,4 (17,56)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	4,4 (18,04)	-3,8 (12,74)	1,0 (16,50)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 83,3)	0,0 (-33,3; 16,7)	0,0 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-16,7-0,0	0,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	87,4 (14,80)	84,3 (22,42)	86,5 (17,23)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	3,2 (19,03)	1,3 (17,30)	2,7 (18,43)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 83,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	89,4 (16,01)	86,7 (13,15)	88,8 (15,34)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	83,3-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	4,4 (17,47)	9,5 (21,21)	5,4 (18,03)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-16,7; 50,0)	0,0 (-33,3; 66,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	88,5 (16,63)	83,3 (23,57)	87,6 (17,82)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0	50,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	1,8 (19,43)	8,3 (22,97)	2,9 (19,88)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 83,3)	0,0 (-16,7; 50,0)	0,0 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	87,0 (18,81)	70,0 (21,73)	84,7 (19,79)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	50,0-83,3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	-2,4 (16,80)	0,0 (0,00)	-2,0 (15,45)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-8,3	0,0-0,0	-16,7-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	87,3 (17,40)	70,8 (20,97)	84,7 (18,58)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	58,3-83,3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	0,0 (20,61)	5,6 (9,62)	0,8 (19,35)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	88,3 (20,86)	58,3 (34,69)	79,8 (27,87)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	58,3 (16,7; 100,0)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	33,3-83,3	50,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	-3,7 (13,89)	-11,1 (19,25)	-5,6 (14,79)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	-8,3-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	92,9 (18,90)	100,0 (-)	93,8 (17,68)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0	100,0-100,0	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-2,4 (15,00)	-	-2,4 (15,00)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)	-	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	88,9 (19,25)	100,0 (-)	91,7 (16,67)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	-8,3 (11,79)	-	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)	-	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-	-16,7-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	83,3 (23,57)	100,0 (-)	88,9 (19,25)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	-8,3 (11,79)	-	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)	-	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-	-16,7-0,0
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	50,0 (-)	-	50,0 (-)
Median (min; max)	50,0 (50,0; 50,0)	-	50,0 (50,0; 50,0)
Q1-Q3	50,0-50,0	-	50,0-50,0

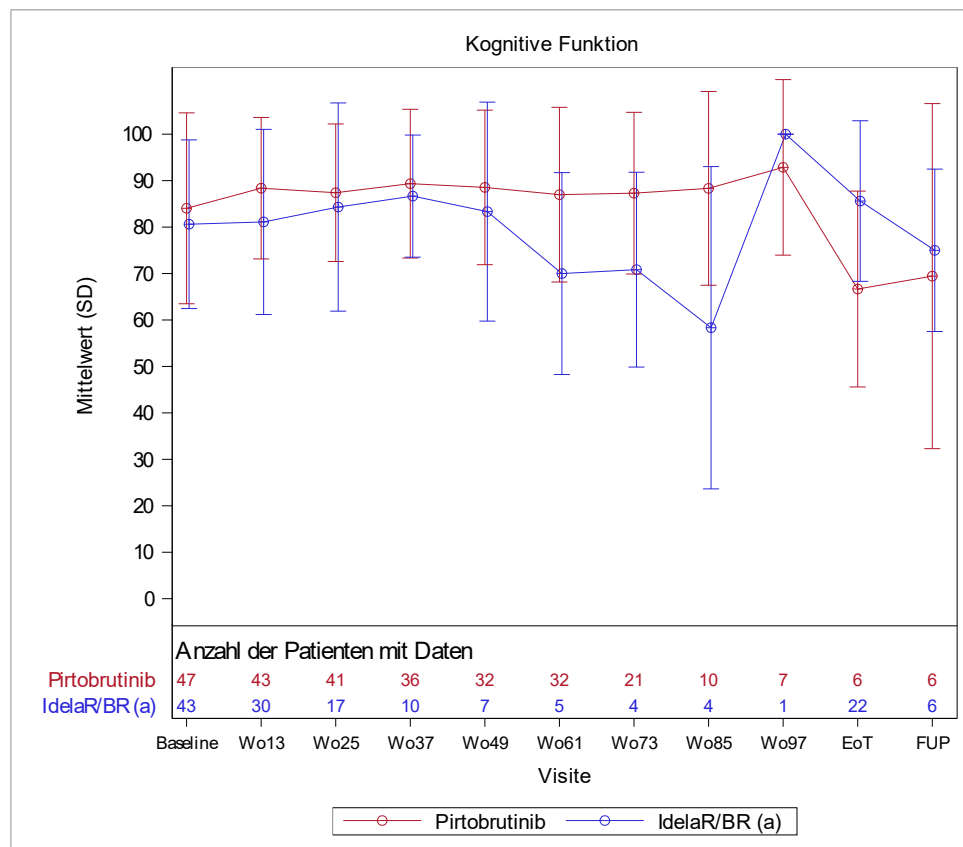
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-33,3 (-)	-	-33,3 (-)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)	-	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3	-	-33,3--33,3
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	66,7 (21,08)	85,6 (17,29)	81,5 (19,43)
Median (min; max)	58,3 (50,0; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3	83,3-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	-11,1 (17,21)	0,9 (16,64)	-2,1 (17,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-16,7-16,7	-16,7-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	69,4 (37,14)	75,0 (17,48)	72,2 (27,83)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)	75,0 (50,0; 100,0)	75,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0	66,7-83,3	58,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	-22,2 (29,19)	-6,7 (9,13)	-15,2 (22,92)
Median (min; max)	-8,3 (-66,7; 0,0)	0,0 (-16,7; 0,0)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-50,0-0,0	-16,7-0,0	-16,7-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30cfsm_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 43.1: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30cflp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 44: Zusammenfassende Statistik der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Emotionale Funktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	79,3 (19,80)	74,8 (21,09)	77,1 (20,43)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)	75,0 (25,0; 100,0)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-91,7	58,3-91,7	66,7-91,7
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	85,3 (17,33)	81,7 (22,79)	83,8 (19,69)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)	91,7 (0,0; 100,0)	91,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0	75,0-100,0	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	4,6 (21,02)	3,2 (16,85)	4,0 (19,30)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 75,0)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 75,0)
Q1-Q3	-8,3-16,7	0,0-16,7	-8,3-16,7
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	83,7 (18,72)	78,4 (19,78)	82,2 (19,02)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0	66,7-91,7	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	1,6 (19,40)	0,0 (25,46)	1,2 (20,90)
Median (min; max)	4,2 (-33,3; 50,0)	0,0 (-66,7; 41,7)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-12,5	-8,3-8,3	-8,3-8,3
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	87,3 (18,53)	75,8 (18,19)	84,8 (18,86)
Median (min; max)	100,0 (41,7; 100,0)	70,8 (41,7; 100,0)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	79,2-100,0	66,7-91,7	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	3,9 (18,41)	1,2 (22,27)	3,4 (18,89)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 41,7)	0,0 (-33,3; 41,7)	0,0 (-33,3; 41,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-8,3-16,7	-8,3-8,3	-8,3-16,7
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	85,7 (17,36)	79,8 (23,99)	84,6 (18,49)
Median (min; max)	91,7 (50,0; 100,0)	91,7 (41,7; 100,0)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0	58,3-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	3,3 (17,91)	12,5 (14,67)	4,9 (17,54)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 41,7)	8,3 (0,0; 33,3)	8,3 (-33,3; 41,7)
Q1-Q3	-4,2-16,7	0,0-25,0	0,0-16,7
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	87,2 (15,84)	75,0 (16,67)	85,6 (16,27)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)	83,3 (50,0; 91,7)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0	66,7-83,3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	0,9 (14,58)	11,7 (17,28)	2,5 (15,24)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 33,3)	8,3 (-8,3; 33,3)	0,0 (-25,0; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-8,3	0,0-25,0	-8,3-8,3
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	81,7 (25,90)	72,9 (10,49)	80,3 (24,16)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)	75,0 (58,3; 83,3)	91,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-79,2	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	-1,4 (22,37)	0,0 (0,00)	-1,2 (20,63)
Median (min; max)	0,0 (-58,3; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-58,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7	0,0-0,0	-8,3-8,3
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	83,3 (21,15)	66,7 (28,05)	78,6 (23,51)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)	66,7 (33,3; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	45,8-87,5	58,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	0,9 (23,73)	-2,8 (4,81)	0,0 (20,41)
Median (min; max)	8,3 (-41,7; 33,3)	0,0 (-8,3; 0,0)	4,2 (-41,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7	-8,3-0,0	-12,5-12,5
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	77,4 (18,46)	100,0 (-)	80,2 (18,87)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 91,7)	100,0 (100,0; 100,0)	87,5 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7	100,0-100,0	70,8-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-3,6 (20,33)	-	-3,6 (20,33)
Median (min; max)	0,0 (-41,7; 25,0)	-	0,0 (-41,7; 25,0)
Q1-Q3	-8,3-8,3	-	-8,3-8,3
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	80,6 (26,79)	100,0 (-)	85,4 (23,94)
Median (min; max)	91,7 (50,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	95,8 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0	100,0-100,0	70,8-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	-12,5 (29,46)	-	-12,5 (29,46)
Median (min; max)	-12,5 (-33,3; 8,3)	-	-12,5 (-33,3; 8,3)
Q1-Q3	-33,3-8,3	-	-33,3-8,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	66,7 (11,79)	91,7 (-)	75,0 (16,67)
Median (min; max)	66,7 (58,3; 75,0)	91,7 (91,7; 91,7)	75,0 (58,3; 91,7)
Q1-Q3	58,3-75,0	91,7-91,7	58,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	-16,7 (11,79)	-	-16,7 (11,79)
Median (min; max)	-16,7 (-25,0; -8,3)	-	-16,7 (-25,0; -8,3)
Q1-Q3	-25,0--8,3	-	-25,0--8,3
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	50,0 (-)	-	50,0 (-)
Median (min; max)	50,0 (50,0; 50,0)	-	50,0 (50,0; 50,0)
Q1-Q3	50,0-50,0	-	50,0-50,0

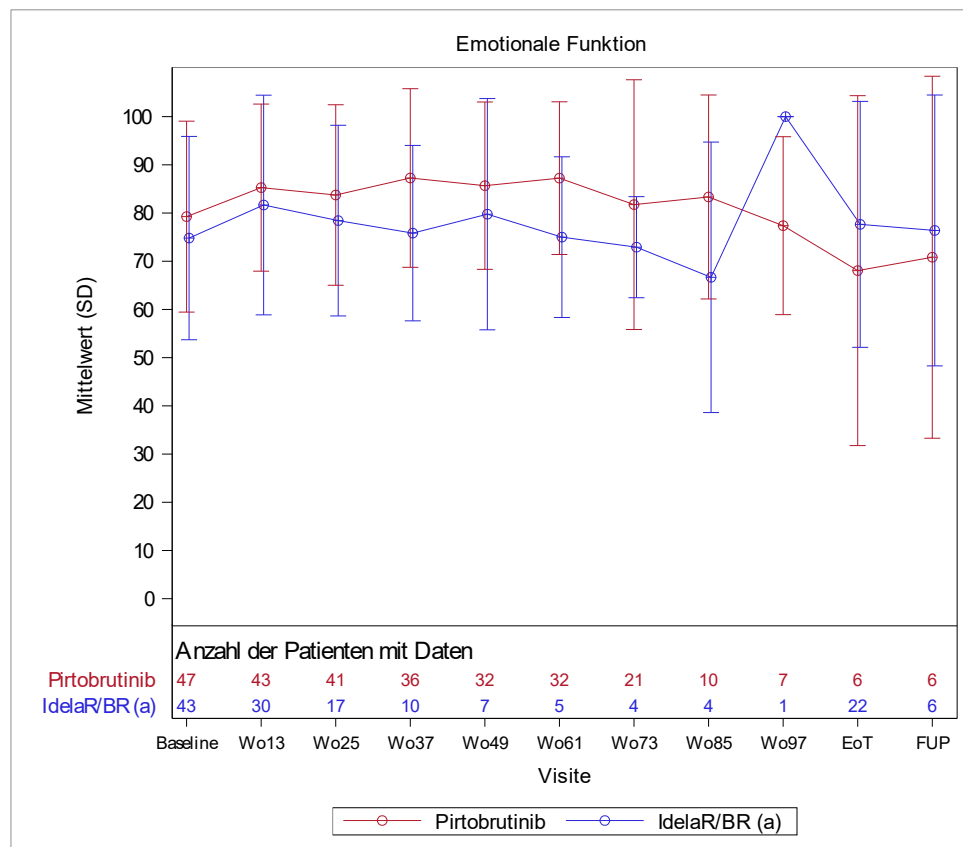
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-33,3 (-)	-	-33,3 (-)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)	-	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3	-	-33,3--33,3
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	68,1 (36,29)	77,7 (25,51)	75,6 (27,68)
Median (min; max)	79,2 (8,3; 100,0)	87,5 (16,7; 100,0)	83,3 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	41,7-100,0	58,3-100,0	58,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	-12,5 (27,76)	0,9 (19,78)	-2,4 (22,18)
Median (min; max)	0,0 (-58,3; 16,7)	0,0 (-25,0; 50,0)	0,0 (-58,3; 50,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-16,7-16,7	-16,7-12,5
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	70,8 (37,55)	76,4 (28,10)	73,6 (31,75)
Median (min; max)	87,5 (8,3; 100,0)	87,5 (33,3; 100,0)	87,5 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	41,7-100,0	50,0-100,0	45,8-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	-8,3 (31,62)	-3,3 (12,64)	-6,1 (23,89)
Median (min; max)	0,0 (-58,3; 25,0)	-8,3 (-16,7; 16,7)	0,0 (-58,3; 25,0)
Q1-Q3	-33,3-16,7	-8,3-0,0	-16,7-16,7
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30efsm_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 44.1: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30eflp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 45: Zusammenfassende Statistik der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Körperliche Funktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	78,6 (19,36)	76,6 (21,05)	77,6 (20,09)
Median (min; max)	80,0 (13,3; 100,0)	80,0 (0,0; 100,0)	80,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	60,0-93,3	66,7-93,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	89,5 (12,62)	81,3 (19,61)	86,1 (16,24)
Median (min; max)	93,3 (60,0; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)	93,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	66,7-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	9,5 (14,34)	-1,3 (18,86)	5,1 (17,04)
Median (min; max)	6,7 (-20,0; 46,7)	0,0 (-60,0; 33,3)	6,7 (-60,0; 46,7)
Q1-Q3	0,0-13,3	-6,7-6,7	0,0-13,3
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	86,7 (17,76)	78,4 (19,51)	84,3 (18,51)
Median (min; max)	93,3 (33,3; 100,0)	80,0 (20,0; 100,0)	90,0 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	66,7-93,3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	4,6 (18,57)	1,0 (23,70)	3,7 (19,86)
Median (min; max)	0,0 (-46,7; 40,0)	6,7 (-73,3; 20,0)	6,7 (-73,3; 40,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-13,3	0,0-13,3
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	86,5 (15,08)	82,7 (11,42)	85,7 (14,33)
Median (min; max)	90,0 (40,0; 100,0)	80,0 (66,7; 100,0)	86,7 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	73,3-93,3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	2,7 (12,33)	5,7 (8,97)	3,2 (11,72)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 26,7)	6,7 (-6,7; 20,0)	0,0 (-20,0; 26,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-6,7	0,0-13,3	0,0-6,7
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	86,9 (15,75)	82,9 (12,68)	86,2 (15,17)
Median (min; max)	90,0 (40,0; 100,0)	86,7 (66,7; 100,0)	86,7 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	66,7-93,3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	2,1 (14,86)	7,8 (12,94)	3,1 (14,52)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	10,0 (-13,3; 20,0)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-10,0	0,0-20,0	0,0-13,3
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	85,6 (18,79)	77,3 (5,96)	84,5 (17,78)
Median (min; max)	93,3 (40,0; 100,0)	73,3 (73,3; 86,7)	93,3 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	76,7-100,0	73,3-80,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	1,7 (14,01)	1,3 (8,69)	1,6 (13,23)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 26,7)	0,0 (-6,7; 13,3)	0,0 (-33,3; 26,7)
Q1-Q3	-6,7-10,0	-6,7-6,7	-6,7-6,7
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	84,1 (17,57)	73,3 (14,40)	82,4 (17,31)
Median (min; max)	86,7 (33,3; 100,0)	76,7 (53,3; 86,7)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	63,3-83,3	73,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	0,4 (13,03)	-8,9 (15,40)	-1,0 (13,38)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 20,0)	0,0 (-26,7; 0,0)	0,0 (-26,7; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7	-26,7-0,0	-6,7-6,7
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	87,3 (13,86)	75,0 (12,62)	83,8 (14,25)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)	70,0 (66,7; 93,3)	90,0 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-93,3	66,7-83,3	73,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	3,0 (7,54)	-4,4 (7,70)	1,1 (7,96)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 13,3)	0,0 (-13,3; 0,0)	0,0 (-13,3; 13,3)
Q1-Q3	0,0-6,7	-13,3-0,0	-3,3-6,7
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	88,6 (9,97)	100,0 (-)	90,0 (10,08)
Median (min; max)	86,7 (73,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	90,0 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	100,0-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-1,0 (7,13)	-	-1,0 (7,13)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 6,7)	-	0,0 (-13,3; 6,7)
Q1-Q3	-6,7-6,7	-	-6,7-6,7
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	84,4 (13,88)	100,0 (-)	88,3 (13,74)
Median (min; max)	80,0 (73,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	90,0 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	100,0-100,0	76,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	-6,7 (0,00)	-	-6,7 (0,00)
Median (min; max)	-6,7 (-6,7; -6,7)	-	-6,7 (-6,7; -6,7)
Q1-Q3	-6,7--6,7	-	-6,7--6,7
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	76,7 (14,14)	100,0 (-)	84,4 (16,78)
Median (min; max)	76,7 (66,7; 86,7)	100,0 (100,0; 100,0)	86,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-86,7	100,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	-6,7 (9,43)	-	-6,7 (9,43)
Median (min; max)	-6,7 (-13,3; 0,0)	-	-6,7 (-13,3; 0,0)
Q1-Q3	-13,3-0,0	-	-13,3-0,0
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	73,3 (-)	-	73,3 (-)
Median (min; max)	73,3 (73,3; 73,3)	-	73,3 (73,3; 73,3)
Q1-Q3	73,3-73,3	-	73,3-73,3

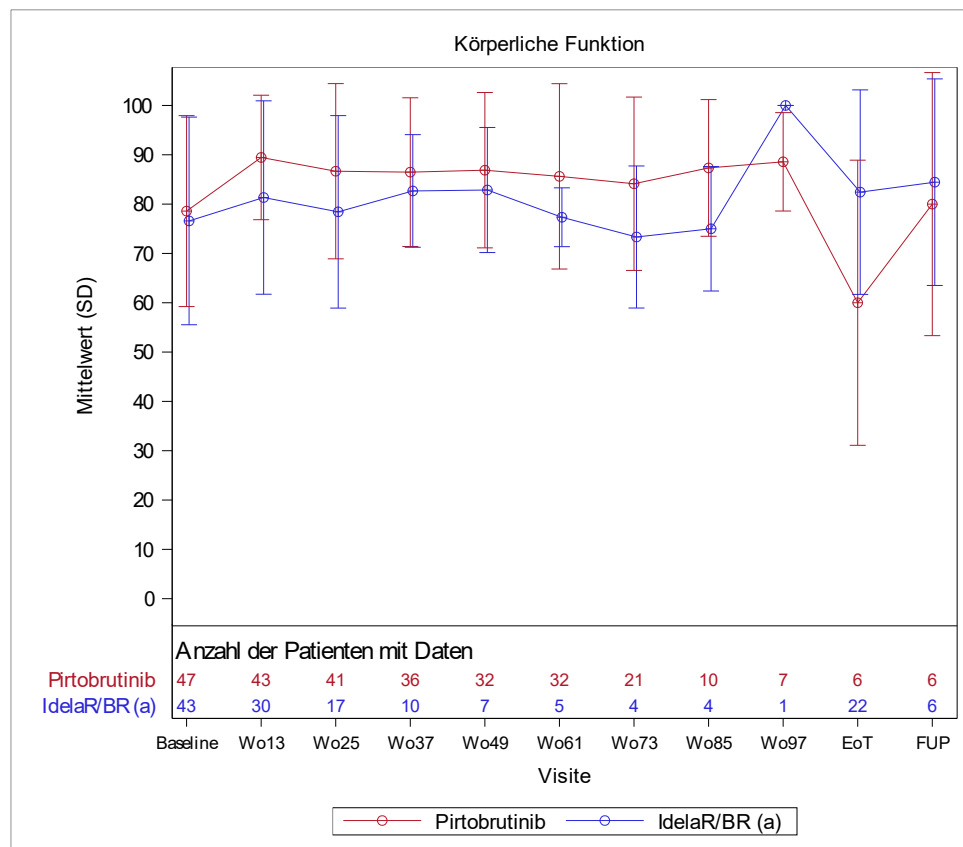
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-6,7 (-)	-	-6,7 (-)
Median (min; max)	-6,7 (-6,7; -6,7)	-	-6,7 (-6,7; -6,7)
Q1-Q3	-6,7--6,7	-	-6,7--6,7
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	60,0 (28,91)	82,4 (20,73)	77,6 (24,02)
Median (min; max)	53,3 (33,3; 100,0)	90,0 (33,3; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	33,3-86,7	66,7-100,0	63,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	-14,4 (19,05)	-3,3 (23,46)	-6,1 (22,58)
Median (min; max)	-16,7 (-40,0; 13,3)	0,0 (-53,3; 40,0)	0,0 (-53,3; 40,0)
Q1-Q3	-26,7-0,0	-6,7-6,7	-23,3-6,7
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	80,0 (26,67)	84,4 (20,94)	82,2 (22,98)
Median (min; max)	90,0 (33,3; 100,0)	93,3 (46,7; 100,0)	93,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	73,3-100,0	70,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	-11,1 (18,22)	1,3 (7,30)	-5,5 (15,15)
Median (min; max)	-3,3 (-46,7; 0,0)	0,0 (-6,7; 13,3)	0,0 (-46,7; 13,3)
Q1-Q3	-13,3-0,0	0,0-0,0	-6,7-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30pfsm_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 45.1: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30pflp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 46: Zusammenfassende Statistik der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Rollenfunktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	77,3 (25,40)	80,6 (22,98)	78,9 (24,20)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	91,1 (14,25)	74,4 (27,93)	84,2 (22,38)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	11,8 (24,17)	-11,5 (27,39)	2,3 (27,84)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 100,0)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	-33,3-0,0	0,0-16,7
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	88,2 (16,77)	73,5 (27,04)	83,9 (21,17)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	83,3 (0,0; 100,0)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	6,9 (23,36)	-9,0 (30,89)	2,7 (26,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 83,3)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-100,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	-16,7-0,0	-16,7-16,7
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	90,7 (13,48)	75,0 (16,20)	87,3 (15,39)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-83,3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	5,6 (18,22)	0,0 (21,52)	4,5 (18,70)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 50,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-16,7	-16,7-16,7	0,0-16,7
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	91,7 (13,39)	92,9 (13,11)	91,9 (13,17)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	83,3-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	7,7 (18,97)	11,1 (25,09)	8,3 (19,78)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)	16,7 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-33,3	0,0-16,7
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	85,9 (21,21)	73,3 (14,91)	84,2 (20,77)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-66,7	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	3,6 (21,45)	-10,0 (14,91)	1,5 (20,98)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-16,7	-16,7-0,0	-16,7-16,7
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	88,9 (17,74)	75,0 (9,62)	86,7 (17,35)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	75,0 (66,7; 83,3)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-83,3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	8,3 (23,74)	-5,6 (25,46)	6,3 (23,85)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)	0,0 (-33,3; 16,7)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	-33,3-16,7	0,0-16,7
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	85,0 (18,34)	75,0 (16,67)	82,1 (17,86)
Median (min; max)	91,7 (50,0; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-83,3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	5,6 (16,67)	-16,7 (16,67)	0,0 (18,80)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)	-16,7 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	-33,3-0,0	-16,7-16,7
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	85,7 (15,00)	100,0 (-)	87,5 (14,77)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	0,0 (16,67)	-	0,0 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)	-	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-	-16,7-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	88,9 (19,25)	100,0 (-)	91,7 (16,67)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	8,3 (35,36)	-	8,3 (35,36)
Median (min; max)	8,3 (-16,7; 33,3)	-	8,3 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-33,3	-	-16,7-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	83,3 (23,57)	100,0 (-)	88,9 (19,25)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	8,3 (35,36)	-	8,3 (35,36)
Median (min; max)	8,3 (-16,7; 33,3)	-	8,3 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-33,3	-	-16,7-33,3
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	-	66,7 (-)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)	-	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7	-	66,7-66,7

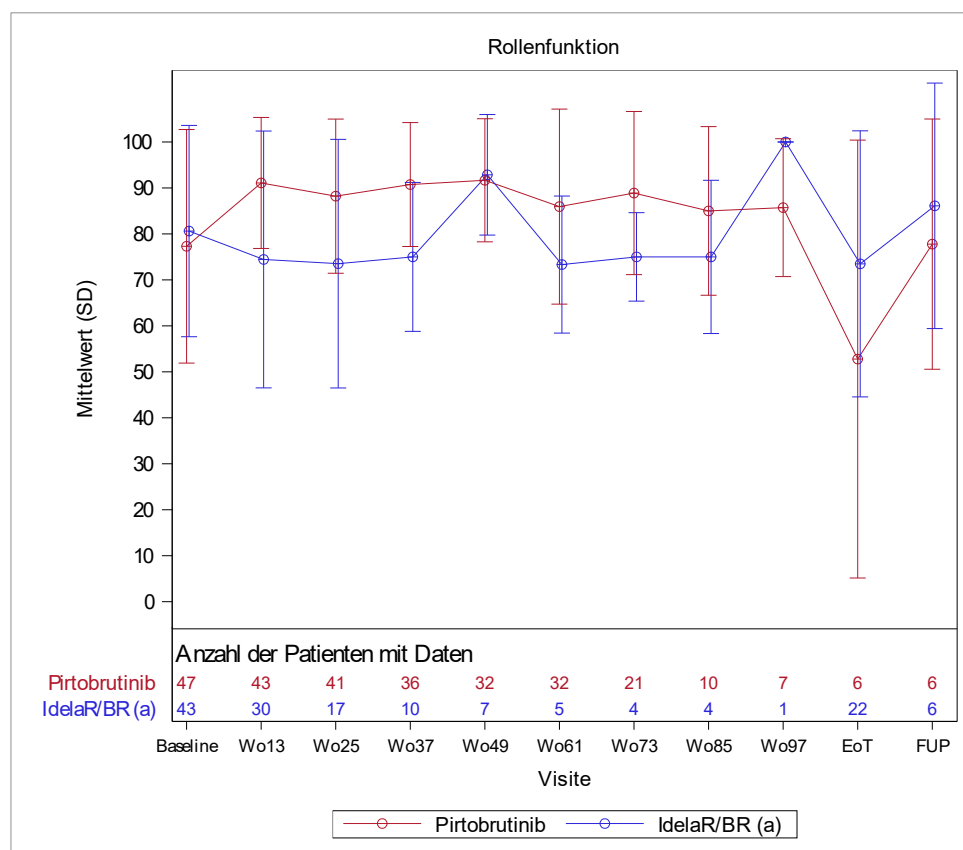
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-16,7 (-)	-	-16,7 (-)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; -16,7)	-	-16,7 (-16,7; -16,7)
Q1-Q3	-16,7--16,7	-	-16,7--16,7
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	52,8 (47,63)	73,5 (28,94)	69,0 (33,86)
Median (min; max)	58,3 (0,0; 100,0)	75,0 (0,0; 100,0)	75,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-100,0	66,7-100,0	41,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	-25,0 (25,28)	-12,0 (31,21)	-15,3 (29,86)
Median (min; max)	-25,0 (-66,7; 0,0)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-16,7-0,0	-33,3-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	77,8 (27,22)	86,1 (26,70)	81,9 (26,07)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	83,3-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	-11,1 (27,22)	6,7 (19,00)	-3,0 (24,52)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 33,3)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-16,7	-33,3-16,7
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lilyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30rfsm_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 46.1: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30rflp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 47: Zusammenfassende Statistik der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Soziale Funktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	81,2 (22,42)	77,1 (23,29)	79,3 (22,80)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)	83,3 (16,7; 100,0)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	91,9 (12,79)	80,6 (23,60)	87,2 (18,74)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (16,7; 100,0)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	9,2 (20,76)	-0,6 (21,85)	5,2 (21,59)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 50,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	-16,7-16,7	0,0-16,7
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	88,2 (17,18)	78,4 (24,13)	85,3 (19,76)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	83,3 (16,7; 100,0)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	3,7 (19,56)	-5,1 (29,17)	1,4 (22,52)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)	0,0 (-83,3; 16,7)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	92,1 (14,63)	86,7 (18,92)	90,9 (15,60)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	6,1 (19,81)	2,4 (27,94)	5,4 (21,17)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)	16,7 (-50,0; 33,3)	0,0 (-50,0; 50,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-16,7	-16,7-16,7	0,0-16,7
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	91,7 (14,66)	85,7 (17,82)	90,6 (15,20)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	4,8 (17,48)	8,3 (29,34)	5,4 (19,56)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)	0,0 (-16,7; 66,7)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-0,0	0,0-16,7
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	86,5 (20,05)	86,7 (18,26)	86,5 (19,58)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	66,7-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	-2,4 (19,09)	10,0 (32,49)	-0,5 (21,44)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)	0,0 (-16,7; 66,7)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	89,7 (17,85)	75,0 (16,67)	87,3 (18,18)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-83,3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	5,6 (12,78)	5,6 (25,46)	5,6 (14,27)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	-16,7-33,3	0,0-16,7
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	81,7 (22,84)	70,8 (20,97)	78,6 (22,10)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)	75,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	58,3-83,3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	1,9 (15,47)	0,0 (33,33)	1,4 (19,41)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-33,3	-8,3-8,3
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	85,7 (15,00)	100,0 (-)	87,5 (14,77)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	2,4 (15,00)	-	2,4 (15,00)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)	-	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	88,9 (19,25)	100,0 (-)	91,7 (16,67)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	83,3 (23,57)	100,0 (-)	88,9 (19,25)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	100,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	-	66,7 (-)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)	-	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7	-	66,7-66,7

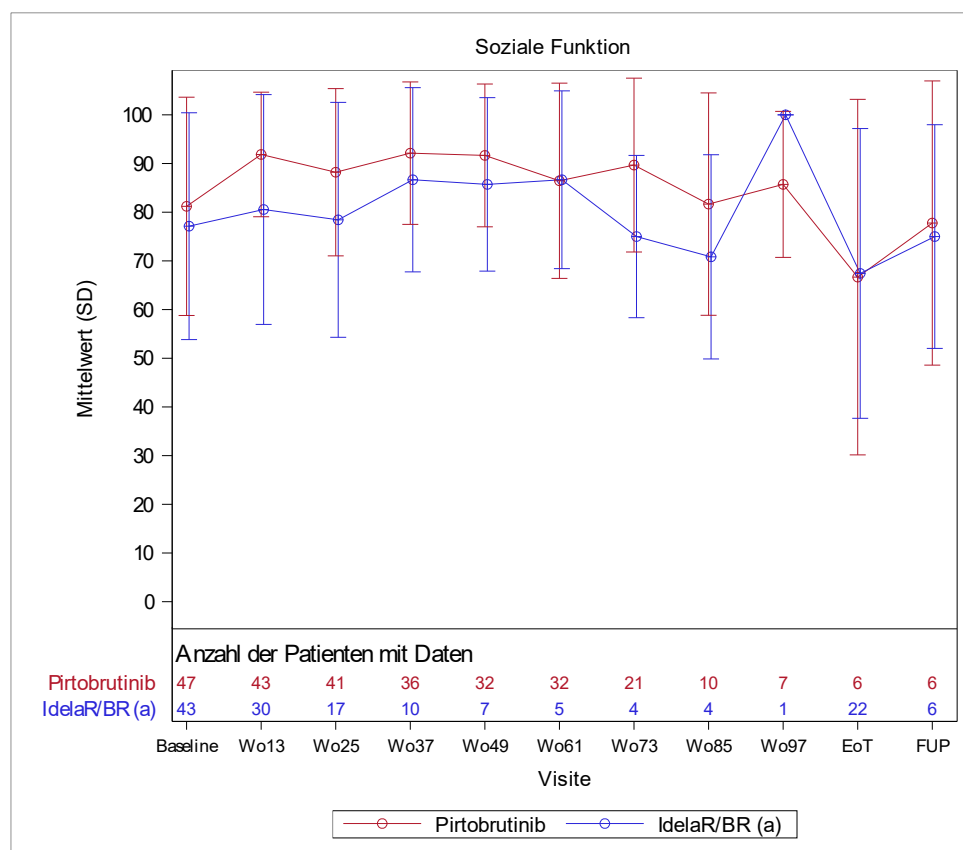
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	66,7 (36,51)	67,4 (29,76)	67,3 (30,59)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)	66,7 (0,0; 100,0)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0	50,0-100,0	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	-13,9 (22,15)	-17,6 (35,46)	-16,7 (32,23)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 0,0)	-16,7 (-83,3; 66,7)	-16,7 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-50,0-0,0	-41,7-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	77,8 (29,19)	75,0 (22,97)	76,4 (25,08)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0	66,7-83,3	58,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	-11,1 (37,52)	-10,0 (19,00)	-10,6 (29,13)
Median (min; max)	-8,3 (-50,0; 50,0)	-16,7 (-33,3; 16,7)	-16,7 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	-50,0-0,0	-16,7-0,0	-33,3-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30sfsm_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 47.1: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30sflp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 48: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Appetitlosigkeit			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	12,8 (24,63)	18,6 (25,51)	15,6 (25,08)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	2,3 (11,26)	14,4 (25,80)	7,3 (19,44)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	-7,9 (25,03)	1,3 (34,62)	-4,2 (29,40)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)	0,0 (-66,7; 66,7)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	4,1 (11,04)	9,8 (19,60)	5,7 (14,15)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	-5,6 (21,82)	-15,4 (32,25)	-8,2 (25,03)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	0,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	4,6 (11,69)	20,0 (28,11)	8,0 (17,48)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	-2,2 (21,32)	-28,6 (35,63)	-7,2 (26,22)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-66,7; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-0,0	-66,7-0,0	0,0-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	4,2 (11,20)	4,8 (12,60)	4,3 (11,29)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	-1,2 (21,24)	-38,9 (32,77)	-7,8 (27,29)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	-50,0 (-66,7; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-66,7-0,0	0,0-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	5,2 (12,30)	40,0 (43,46)	9,9 (22,03)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-66,7	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	0,0 (20,29)	0,0 (23,57)	0,0 (20,41)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	3,2 (10,03)	41,7 (50,00)	9,3 (24,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-83,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	0,0 (16,17)	11,1 (19,25)	1,6 (16,59)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	3,3 (10,54)	41,7 (50,00)	14,3 (31,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-83,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

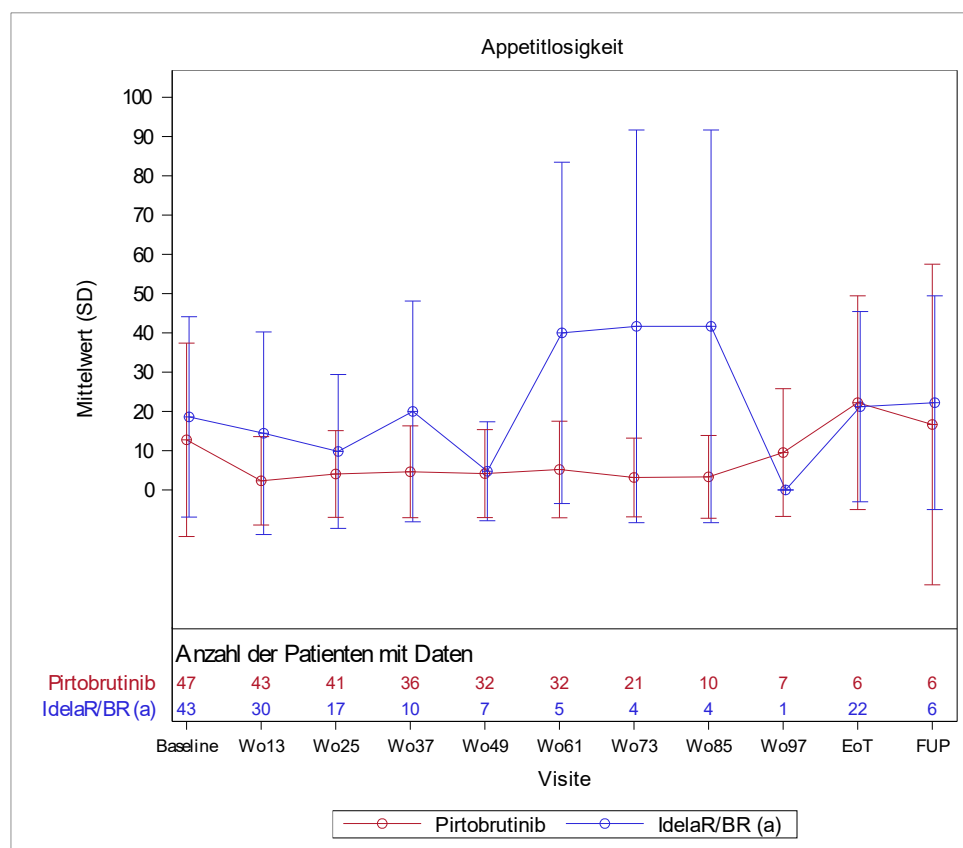
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	3,7 (11,11)	11,1 (19,25)	5,6 (12,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	9,5 (16,27)	0,0 (-)	8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	9,5 (16,27)	-	9,5 (16,27)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	-	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	11,1 (19,25)	0,0 (-)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	0,0 (-)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	-	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	-	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	-	33,3-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	-	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	-	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	-	33,3-33,3
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	22,2 (27,22)	21,2 (24,22)	21,4 (24,37)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	0,0 (29,81)	7,4 (29,27)	5,6 (28,94)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	16,7 (40,82)	22,2 (27,22)	19,4 (33,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	16,7 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	11,1 (45,54)	6,7 (27,89)	9,1 (36,79)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30apsm_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 48.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30apl_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 49: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Diarrhö			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	2,1 (8,24)	10,1 (22,46)	5,9 (17,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	5,4 (16,15)	7,8 (16,80)	6,4 (16,35)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	4,4 (15,83)	-2,6 (13,07)	1,6 (15,06)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	4,1 (13,32)	3,9 (11,07)	4,0 (12,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	1,9 (17,72)	-5,1 (12,52)	0,0 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	5,6 (14,91)	16,7 (32,39)	8,0 (20,10)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	5,6 (15,37)	-9,5 (16,27)	2,7 (16,44)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	0,0-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	2,1 (8,20)	0,0 (0,00)	1,7 (7,45)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	-1,2 (14,29)	-5,6 (13,61)	-2,0 (14,07)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	3,1 (13,01)	13,3 (18,26)	4,5 (13,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	0,0 (12,83)	6,7 (27,89)	1,0 (15,56)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	6,3 (17,06)	8,3 (16,67)	6,7 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	5,6 (20,61)	0,0 (0,00)	4,8 (19,11)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	10,0 (22,50)	0,0 (0,00)	7,1 (19,30)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	7,4 (22,22)	0,0 (0,00)	5,6 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	14,3 (26,23)	0,0 (-)	12,5 (24,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	9,5 (25,20)	-	9,5 (25,20)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	-	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	11,1 (19,25)	0,0 (-)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	0,0 (-)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	-	66,7 (-)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)	-	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7	-	66,7-66,7

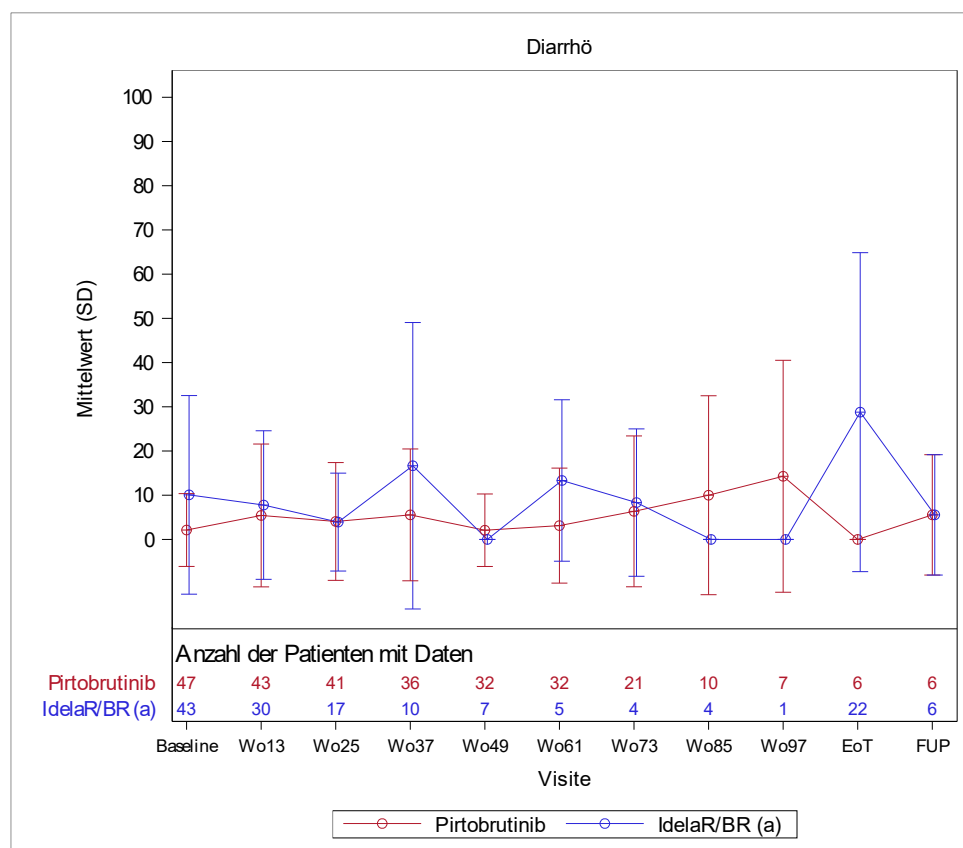
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	-	66,7 (-)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)	-	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7	-	66,7-66,7
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	28,8 (36,07)	22,6 (34,01)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	20,4 (41,44)	15,3 (36,75)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-66,7; 100,0)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	5,6 (13,61)	5,6 (12,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	0,0 (23,57)	3,0 (17,98)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30dism_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 49.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30dilt_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 50: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Dyspnoe			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	22,0 (29,71)	20,9 (20,60)	21,5 (25,63)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	10,1 (17,11)	20,0 (25,67)	14,2 (21,46)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	-8,8 (31,66)	3,8 (23,71)	-3,6 (29,17)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	8,1 (16,30)	17,6 (29,15)	10,9 (21,07)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	-6,5 (28,53)	5,1 (38,12)	-3,4 (31,36)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 100,0)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-33,3	-33,3-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	8,3 (16,67)	10,0 (22,50)	8,7 (17,83)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	-6,7 (29,56)	-4,8 (29,99)	-6,3 (29,23)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-100,0; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-33,3	-33,3-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	7,3 (14,00)	9,5 (16,27)	7,7 (14,23)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	-8,3 (28,15)	0,0 (29,81)	-6,9 (28,16)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-33,3	-33,3-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	12,5 (18,45)	26,7 (14,91)	14,4 (18,49)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	33,3-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	-3,6 (22,84)	13,3 (29,81)	-1,0 (24,27)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	33,3 (-33,3; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	11,1 (19,25)	16,7 (19,25)	12,0 (18,95)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	-5,6 (32,84)	0,0 (33,33)	-4,8 (32,12)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-33,3	-33,3-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	3,3 (10,54)	33,3 (27,22)	11,9 (21,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	16,7-50,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

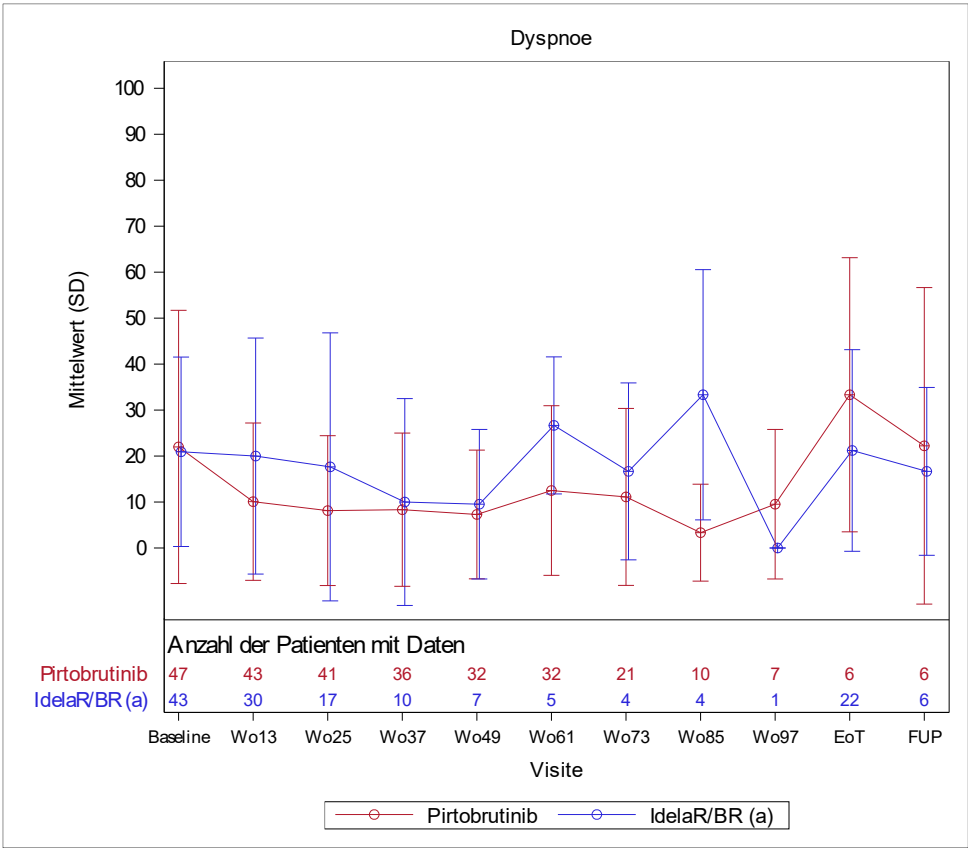
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	-11,1 (23,57)	33,3 (0,00)	0,0 (28,43)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	33,3-33,3	-33,3-33,3
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	9,5 (16,27)	0,0 (-)	8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	0,0 (27,22)	-	0,0 (27,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	-	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3	-	-33,3-33,3
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	11,1 (19,25)	33,3 (-)	16,7 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	33,3-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	33,3 (-)	22,2 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	33,3-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	-	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	-	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	-	33,3-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	-	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	-	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	-	33,3-33,3
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	33,3 (29,81)	21,2 (21,93)	23,8 (23,76)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	0,0 (36,51)	1,9 (29,09)	1,4 (30,26)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-33,3	-33,3-16,7
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	22,2 (34,43)	16,7 (18,26)	19,4 (26,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	11,1 (34,43)	-13,3 (18,26)	0,0 (29,81)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30dysm_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 50.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.
a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.
Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30dylp_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 51: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Fatigue			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	32,4 (25,04)	36,7 (23,32)	34,4 (24,20)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 77,8)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	22,2-33,3	22,2-55,6	22,2-44,4
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	20,7 (16,55)	30,4 (24,40)	24,7 (20,56)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 100,0)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-33,3	22,2-33,3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	-9,9 (24,07)	-0,9 (31,26)	-6,3 (27,35)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 22,2)	0,0 (-66,7; 100,0)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-11,1-11,1	-22,2-11,1
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	20,1 (19,44)	31,4 (24,92)	23,4 (21,60)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 88,9)	22,2 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	0,0-33,3	11,1-44,4	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	-7,1 (19,90)	-5,1 (34,13)	-6,6 (24,10)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 33,3)	0,0 (-44,4; 88,9)	0,0 (-44,4; 88,9)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-22,2-0,0	-22,2-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	17,9 (19,39)	31,1 (14,63)	20,8 (19,12)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 55,6)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-27,8	22,2-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	-6,3 (18,61)	-19,0 (15,33)	-8,7 (18,54)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 33,3)	-22,2 (-33,3; 0,0)	0,0 (-44,4; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-33,3-0,0	-22,2-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	18,1 (19,71)	25,4 (17,82)	19,4 (19,37)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)	22,2 (0,0; 55,6)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-27,8	11,1-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	-4,8 (16,12)	-22,2 (24,34)	-7,8 (18,66)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 22,2)	-27,8 (-55,6; 11,1)	-5,6 (-55,6; 22,2)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-33,3-0,0	-22,2-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	21,5 (20,53)	46,7 (30,83)	24,9 (23,34)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 55,6)	33,3 (11,1; 88,9)	22,2 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	0,0-33,3	33,3-66,7	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	-2,8 (16,46)	-2,2 (34,61)	-2,7 (19,45)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-55,6; 33,3)	0,0 (-55,6; 33,3)
Q1-Q3	-11,1-0,0	-11,1-22,2	-11,1-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	21,7 (19,08)	50,0 (21,28)	26,2 (21,73)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)	44,4 (33,3; 77,8)	22,2 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	11,1-33,3	33,3-66,7	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	-3,7 (16,17)	11,1 (11,11)	-1,6 (16,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	11,1 (0,0; 22,2)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-11,1-0,0	0,0-22,2	-11,1-11,1
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	20,0 (24,46)	44,4 (35,14)	27,0 (28,81)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 66,7)	50,0 (0,0; 77,8)	16,7 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	0,0-33,3	16,7-72,2	0,0-55,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	-2,5 (18,24)	11,1 (19,25)	0,9 (18,63)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 22,2)	22,2 (-11,1; 22,2)	0,0 (-33,3; 22,2)
Q1-Q3	-11,1-0,0	-11,1-22,2	-11,1-22,2
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	19,0 (18,94)	0,0 (-)	16,7 (18,78)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 55,6)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	0,0-22,2	0,0-0,0	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	0,0 (20,29)	-	0,0 (20,29)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 22,2)	-	0,0 (-33,3; 22,2)
Q1-Q3	-11,1-22,2	-	-11,1-22,2
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	29,6 (27,96)	11,1 (-)	25,0 (24,64)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 55,6)	11,1 (11,1; 11,1)	22,2 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	0,0-55,6	11,1-11,1	5,6-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	22,2 (0,00)	-	22,2 (0,00)
Median (min; max)	22,2 (22,2; 22,2)	-	22,2 (22,2; 22,2)
Q1-Q3	22,2-22,2	-	22,2-22,2
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	38,9 (39,28)	11,1 (-)	29,6 (32,08)
Median (min; max)	38,9 (11,1; 66,7)	11,1 (11,1; 11,1)	11,1 (11,1; 66,7)
Q1-Q3	11,1-66,7	11,1-11,1	11,1-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	-	66,7 (-)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)	-	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7	-	66,7-66,7

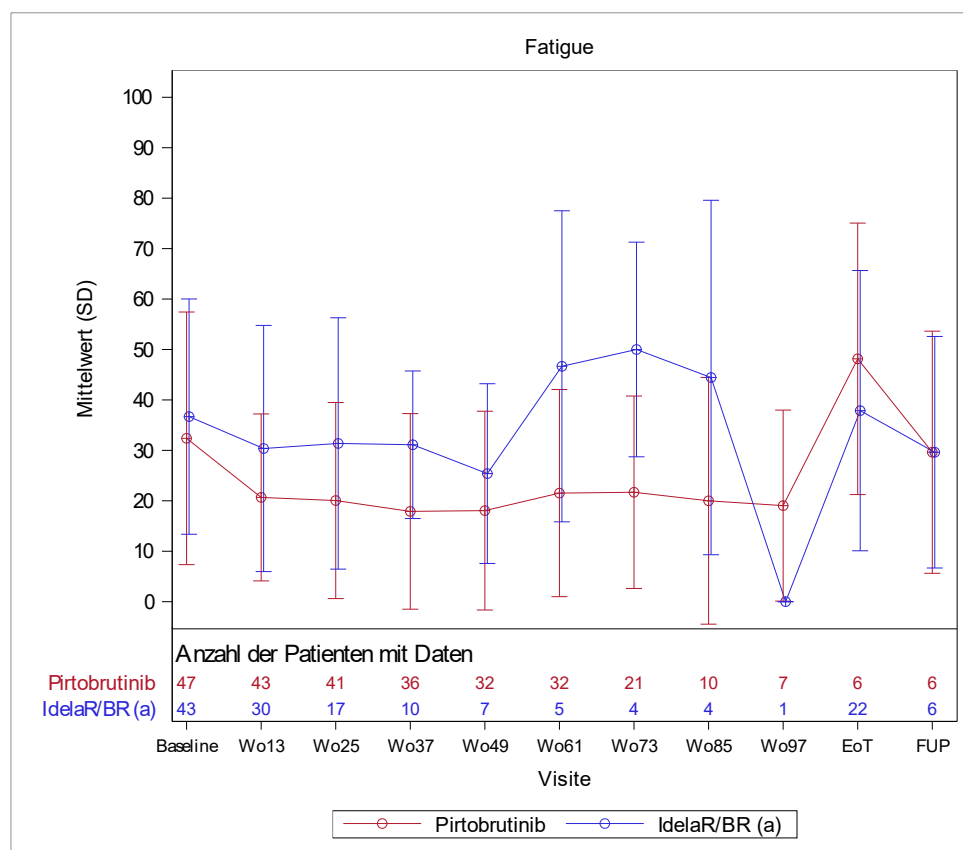
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	-	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	-	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	-	33,3-33,3
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	48,1 (26,91)	37,9 (27,78)	40,1 (27,44)
Median (min; max)	44,4 (22,2; 88,9)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	22,2-66,7	22,2-44,4	22,2-61,1
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	5,6 (25,09)	4,3 (30,52)	4,6 (28,74)
Median (min; max)	11,1 (-33,3; 33,3)	11,1 (-66,7; 66,7)	11,1 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-11,1-22,2	0,0-22,2	-5,6-22,2
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	29,6 (24,00)	29,6 (22,95)	29,6 (22,39)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 66,7)	27,8 (0,0; 55,6)	27,8 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	11,1-44,4	11,1-55,6	11,1-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	11,1 (15,71)	0,0 (15,71)	6,1 (16,00)
Median (min; max)	11,1 (-11,1; 33,3)	0,0 (-22,2; 22,2)	0,0 (-22,2; 33,3)
Q1-Q3	0,0-22,2	0,0-0,0	0,0-22,2
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30fasm_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 51.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30falp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 52: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Verstopfung			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	9,2 (16,60)	12,4 (24,15)	10,7 (20,50)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	12,4 (20,60)	16,7 (25,89)	14,2 (22,85)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	3,5 (20,19)	6,4 (24,98)	4,7 (22,12)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	11,4 (19,16)	15,7 (20,81)	12,6 (19,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	0,9 (14,88)	-7,7 (27,74)	-1,4 (19,20)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	0,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	8,3 (16,67)	6,7 (21,08)	8,0 (17,48)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	-1,1 (16,34)	-23,8 (37,09)	-5,4 (22,92)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-100,0; 0,0)	0,0 (-100,0; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	0,0-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	5,2 (12,30)	9,5 (16,27)	6,0 (12,96)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	-4,8 (19,70)	-16,7 (45,95)	-6,9 (25,66)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	9,4 (15,23)	20,0 (29,81)	10,8 (17,66)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	-1,2 (19,21)	-6,7 (27,89)	-2,0 (20,31)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	9,5 (18,69)	16,7 (33,33)	10,7 (20,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-33,3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	3,7 (22,55)	-11,1 (19,25)	1,6 (22,30)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	0,0-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	6,7 (14,05)	25,0 (31,91)	11,9 (21,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-50,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

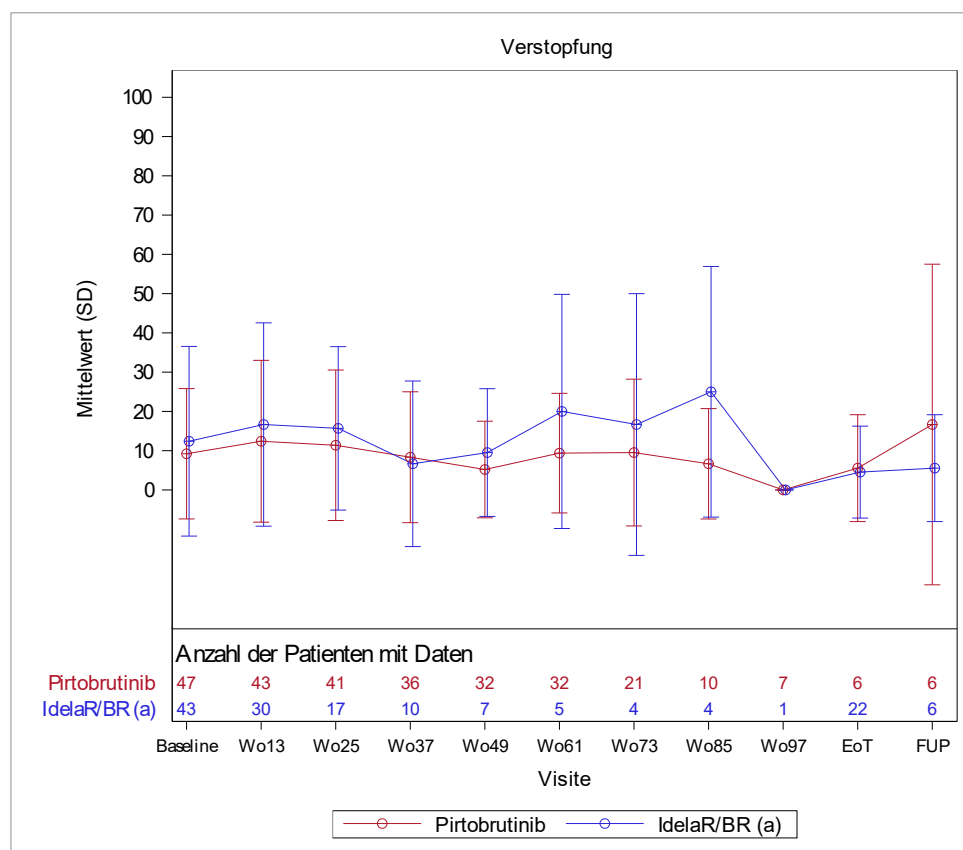
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	0,0 (16,67)	-11,1 (38,49)	-2,8 (22,29)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	-33,3 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-33,3	-16,7-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (-)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-9,5 (16,27)	-	-9,5 (16,27)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)	-	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-	-33,3-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	11,1 (19,25)	0,0 (-)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	0,0 (47,14)	-	0,0 (47,14)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	-	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3	-	-33,3-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	0,0 (-)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	0,0 (47,14)	-	0,0 (47,14)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	-	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3	-	-33,3-33,3
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	-	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	-	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	-	33,3-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	-	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	-	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	-	33,3-33,3
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	4,5 (11,71)	4,8 (11,88)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	-5,6 (23,57)	-2,8 (21,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-33,3-0,0	-16,7-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	16,7 (40,82)	5,6 (13,61)	11,1 (29,59)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	16,7 (40,82)	0,0 (0,00)	9,1 (30,15)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30cosm_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 52.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30colp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 53: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Schlaflosigkeit			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	28,4 (31,83)	26,4 (26,78)	27,4 (29,38)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7	0,0-33,3	0,0-33,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	20,2 (25,34)	28,9 (27,31)	23,7 (26,34)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	-3,5 (40,85)	10,3 (27,92)	2,1 (36,55)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)	0,0 (-33,3; 100,0)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-33,3	0,0-16,7
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	16,3 (21,24)	25,5 (18,74)	19,0 (20,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	-7,4 (31,98)	0,0 (19,25)	-5,4 (29,14)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	-33,3-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	14,8 (24,49)	10,0 (16,10)	13,8 (22,85)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	-6,7 (38,56)	-23,8 (31,71)	-9,9 (37,57)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)	0,0 (-66,7; 0,0)	0,0 (-100,0; 100,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-66,7-0,0	-33,3-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	12,5 (18,45)	28,6 (35,63)	15,4 (22,74)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	-10,7 (25,75)	-5,6 (44,31)	-9,8 (29,05)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-66,7; 66,7)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-0,0	-33,3-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	13,5 (18,66)	46,7 (38,01)	18,0 (24,34)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	33,3-66,7	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	-8,3 (25,05)	13,3 (29,81)	-5,1 (26,51)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	17,5 (20,05)	58,3 (31,91)	24,0 (26,39)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	50,0 (33,3; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	33,3-83,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	-11,1 (34,30)	22,2 (38,49)	-6,3 (35,93)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	0,0-66,7	-33,3-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	13,3 (23,31)	41,7 (41,94)	21,4 (30,96)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	16,7-66,7	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	-14,8 (37,68)	11,1 (50,92)	-8,3 (40,51)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-33,3-66,7	-33,3-16,7
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	14,3 (26,23)	0,0 (-)	12,5 (24,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-4,8 (23,00)	-	-4,8 (23,00)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	-	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0	-	-33,3-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (33,33)	0,0 (-)	25,0 (31,91)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7	0,0-0,0	0,0-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	33,3 (0,00)	-	33,3 (0,00)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	-	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	-	33,3-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	50,0 (23,57)	33,3 (-)	44,4 (19,25)
Median (min; max)	50,0 (33,3; 66,7)	33,3 (33,3; 33,3)	33,3 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-66,7	33,3-33,3	33,3-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	33,3 (0,00)	-	33,3 (0,00)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	-	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	-	33,3-33,3
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	-	66,7 (-)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)	-	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7	-	66,7-66,7

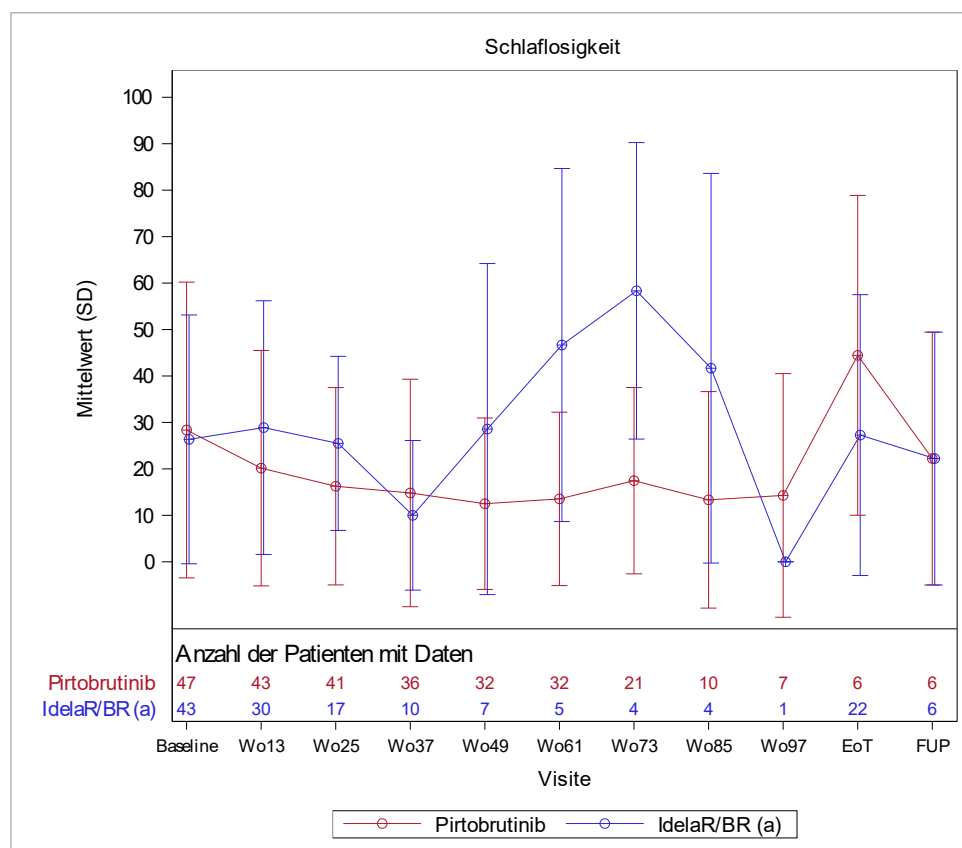
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (-)	-	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)	-	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3	-	33,3-33,3
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	44,4 (34,43)	27,3 (30,23)	31,0 (31,33)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	33,3-66,7	0,0-33,3	0,0-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	27,8 (49,07)	5,6 (26,20)	11,1 (33,57)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 100,0)	0,0 (-33,3; 66,7)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7	0,0-33,3	0,0-33,3
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	22,2 (27,22)	22,2 (27,22)	22,2 (25,95)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	16,7 (18,26)	6,7 (27,89)	12,1 (22,47)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly352727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30insm_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 53.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30inlp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 54: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Übelkeit und Erbrechen			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	3,5 (9,15)	4,3 (8,98)	3,9 (9,03)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	1,6 (6,10)	5,0 (9,93)	3,0 (8,02)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	-1,8 (12,12)	2,6 (11,25)	0,0 (11,88)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	1,6 (5,01)	6,9 (11,87)	3,2 (7,93)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	-1,4 (8,33)	2,6 (9,25)	-0,3 (8,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)	0,0 (-16,7; 16,7)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	1,9 (6,64)	5,0 (15,81)	2,5 (9,27)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	-1,7 (9,13)	-2,4 (11,50)	-1,8 (9,45)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)	0,0 (-16,7; 16,7)	0,0 (-33,3; 16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-0,0	-16,7-0,0	0,0-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	3,6 (10,14)	0,0 (0,00)	3,0 (9,27)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	1,8 (10,48)	-8,3 (13,94)	0,0 (11,61)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (-33,3; 0,0)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-16,7-0,0	0,0-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	1,0 (4,10)	10,0 (14,91)	2,3 (6,99)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	-1,2 (6,30)	0,0 (11,79)	-1,0 (7,14)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)	0,0 (-16,7; 16,7)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	0,8 (3,64)	12,5 (15,96)	2,7 (7,88)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-25,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	-2,8 (6,39)	11,1 (9,62)	-0,8 (8,29)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)	16,7 (0,0; 16,7)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	8,3 (16,67)	2,4 (8,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

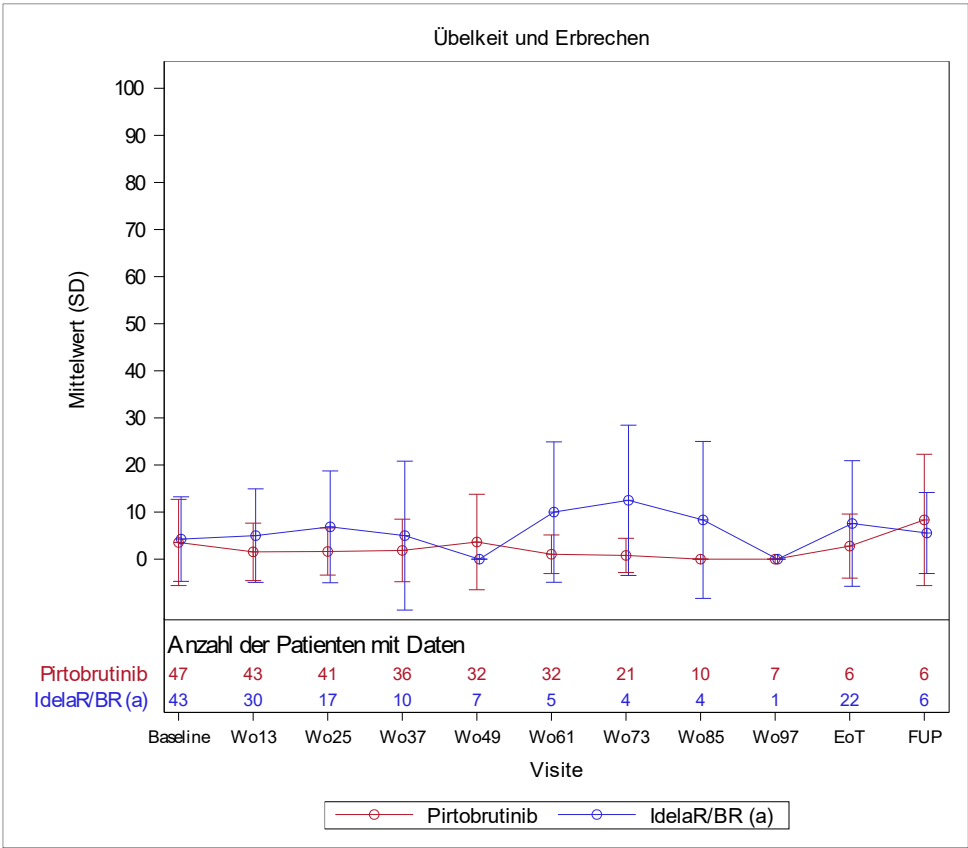
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	-1,9 (5,56)	5,6 (9,62)	0,0 (7,11)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (-)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	-	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	11,1 (19,25)	0,0 (-)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	8,3 (11,79)	0,0 (-)	5,6 (9,62)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	8,3 (11,79)	-	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)	-	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	-	0,0-16,7
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	2,8 (6,80)	7,6 (13,34)	6,5 (12,29)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-8,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	-2,8 (16,39)	5,6 (11,43)	3,5 (12,98)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-16,7	0,0-16,7
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	8,3 (13,94)	5,6 (8,61)	6,9 (11,14)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	2,8 (16,39)	3,3 (7,45)	3,0 (12,51)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30nvsm_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 54.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30nvlp_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 55: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Schmerz			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	18,1 (22,74)	24,8 (25,30)	21,3 (24,10)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 100,0)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	30 (12)	73 (23)
Mittelwert (SD)	10,1 (17,87)	13,9 (23,19)	11,6 (20,16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 83,3)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-33,3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	26 (16)	64 (32)
Mittelwert (SD)	-4,8 (25,97)	-2,6 (19,83)	-3,9 (23,52)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)	0,0 (-50,0; 33,3)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7	0,0-16,7	-16,7-16,7
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	41 (9)	17 (7)	58 (16)
Mittelwert (SD)	11,8 (19,81)	15,7 (18,13)	12,9 (19,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	13 (11)	49 (25)
Mittelwert (SD)	-4,2 (22,67)	-6,4 (22,09)	-4,8 (22,31)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-50,0; 33,3)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-16,7-0,0	-16,7-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	9,3 (18,45)	6,7 (14,05)	8,7 (17,48)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	7 (11)	37 (26)
Mittelwert (SD)	-2,8 (19,12)	-23,8 (26,97)	-6,8 (22,03)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	-16,7 (-66,7; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-0,0	-50,0-0,0	-16,7-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (12)	7 (4)	39 (16)
Mittelwert (SD)	11,5 (20,93)	2,4 (6,30)	9,8 (19,39)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	6 (5)	34 (21)
Mittelwert (SD)	-1,8 (18,89)	-13,9 (19,48)	-3,9 (19,27)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	-8,3 (-50,0; 0,0)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	-16,7-0,0	-16,7-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	14,1 (22,44)	10,0 (22,36)	13,5 (22,17)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-0,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	-1,2 (13,55)	0,0 (23,57)	-1,0 (14,99)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	13,5 (19,45)	16,7 (19,25)	14,0 (19,05)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	3,7 (12,20)	16,7 (16,67)	5,6 (13,26)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-33,3	0,0-16,7
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	15,0 (24,15)	12,5 (15,96)	14,3 (21,54)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)	8,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-25,0	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)

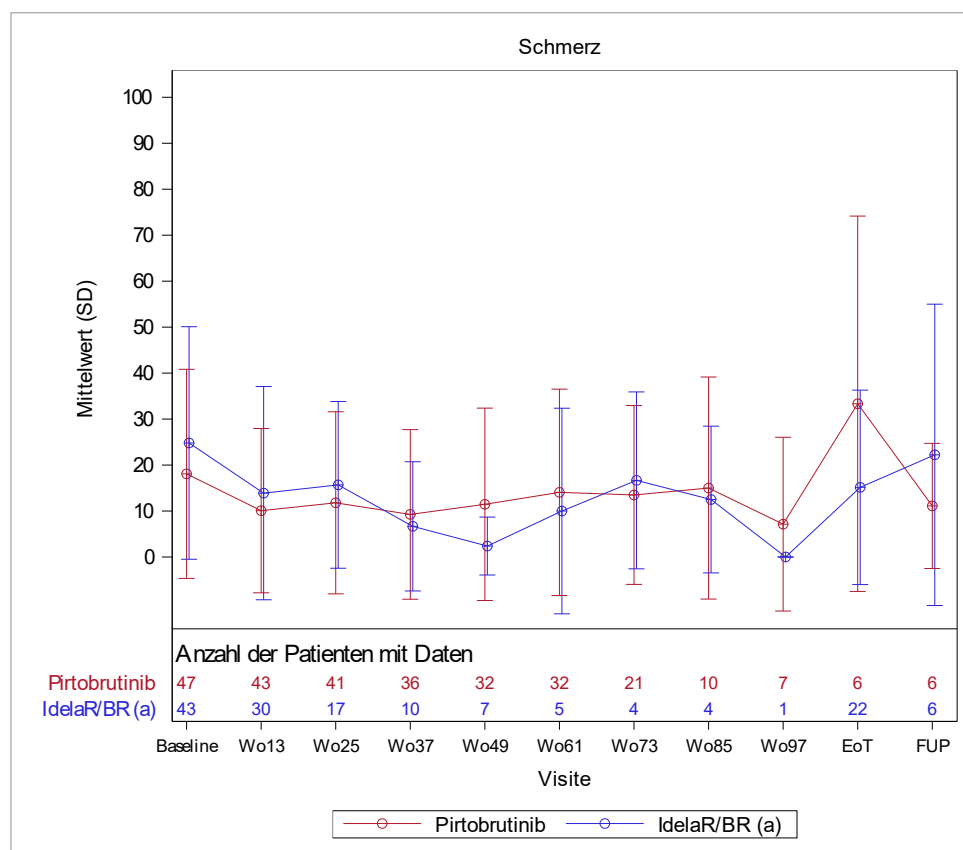
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	5,6 (8,33)	0,0 (0,00)	4,2 (7,54)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-0,0	0,0-8,3
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Mittelwert (SD)	7,1 (18,90)	0,0 (-)	6,3 (17,68)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	0,0-0,0	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	2,4 (6,30)	-	2,4 (6,30)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)	-	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	27,8 (25,46)	16,7 (-)	25,0 (21,52)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 50,0)	16,7 (16,7; 16,7)	25,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-50,0	16,7-16,7	8,3-41,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	25,0 (11,79)	-	25,0 (11,79)
Median (min; max)	25,0 (16,7; 33,3)	-	25,0 (16,7; 33,3)
Q1-Q3	16,7-33,3	-	16,7-33,3
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (47,14)	0,0 (-)	22,2 (38,49)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7	0,0-0,0	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	-	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)	-	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3	-	0,0-33,3
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	50,0 (-)	-	50,0 (-)
Median (min; max)	50,0 (50,0; 50,0)	-	50,0 (50,0; 50,0)
Q1-Q3	50,0-50,0	-	50,0-50,0

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	-	16,7 (-)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)	-	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7	-	16,7-16,7
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	22 (28)	28 (53)
Mittelwert (SD)	33,3 (40,82)	15,2 (21,15)	19,0 (26,73)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 83,3)	0,0 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-83,3	0,0-33,3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (25)	18 (32)	24 (57)
Mittelwert (SD)	11,1 (31,03)	-9,3 (23,72)	-4,2 (26,58)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-50,0	-33,3-0,0	-16,7-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	6 (19)	12 (33)
Mittelwert (SD)	11,1 (13,61)	22,2 (32,77)	16,7 (24,62)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 33,3)	8,3 (0,0; 83,3)	8,3 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-33,3	0,0-25,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	5 (20)	11 (34)
Mittelwert (SD)	0,0 (18,26)	10,0 (9,13)	4,5 (15,08)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)	16,7 (0,0; 16,7)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	0,0-16,7	0,0-16,7
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_c30pasm_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 55.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EndT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_c30palp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 56: Zusammenfassende Statistik der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
CLL/SLL Symptome			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	23,0 (18,84)	26,6 (15,90)	24,8 (17,50)
Median (min; max)	17,9 (0,0; 82,1)	23,1 (0,0; 58,3)	22,0 (0,0; 82,1)
Q1-Q3	12,8-33,3	15,4-41,0	12,8-35,9
Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	48 (8)	37 (12)	85 (20)
Mittelwert (SD)	17,0 (16,42)	24,0 (18,64)	20,1 (17,67)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 69,2)	20,5 (0,0; 69,2)	15,4 (0,0; 69,2)
Q1-Q3	2,6-24,4	10,3-33,3	7,7-30,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (14)	33 (16)	75 (30)
Mittelwert (SD)	-3,9 (13,32)	-3,7 (14,91)	-3,8 (13,94)
Median (min; max)	-3,8 (-43,6; 23,1)	-2,6 (-35,9; 33,3)	-2,6 (-43,6; 33,3)
Q1-Q3	-10,3-2,6	-12,8-2,6	-10,3-2,6
Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	49 (7)	30 (16)	79 (23)
Mittelwert (SD)	15,4 (15,21)	23,5 (16,40)	18,5 (16,07)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 69,2)	23,1 (0,0; 61,5)	15,4 (0,0; 69,2)
Q1-Q3	5,1-17,9	10,3-35,9	7,7-25,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (14)	27 (19)	69 (33)
Mittelwert (SD)	-9,1 (15,82)	-2,5 (12,81)	-6,5 (14,97)
Median (min; max)	-5,1 (-53,8; 20,5)	0,0 (-35,9; 20,5)	-2,6 (-53,8; 20,5)
Q1-Q3	-17,9-0,0	-10,6-5,1	-15,4-2,6
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	45 (9)	33 (9)	78 (18)
Mittelwert (SD)	13,9 (11,74)	21,7 (18,11)	17,2 (15,17)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 46,2)	17,9 (0,0; 82,1)	15,4 (0,0; 82,1)
Q1-Q3	5,1-20,5	10,3-23,1	5,1-23,1
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	39 (15)	27 (15)	66 (30)
Mittelwert (SD)	-7,6 (18,39)	-0,6 (19,12)	-4,7 (18,87)
Median (min; max)	0,0 (-59,0; 28,2)	0,0 (-35,3; 53,8)	0,0 (-59,0; 53,8)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-20,5-5,1	-7,7-5,1	-12,8-5,1
Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	45 (8)	33 (6)	78 (14)
Mittelwert (SD)	12,9 (12,70)	20,7 (17,24)	16,2 (15,19)
Median (min; max)	10,3 (0,0; 61,5)	15,4 (0,0; 61,5)	12,8 (0,0; 61,5)
Q1-Q3	2,6-17,9	7,7-28,2	7,7-23,1
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	39 (14)	27 (12)	66 (26)
Mittelwert (SD)	-8,7 (17,61)	-3,0 (11,33)	-6,4 (15,51)
Median (min; max)	-5,1 (-56,4; 20,5)	0,0 (-33,3; 20,5)	-2,6 (-56,4; 20,5)
Q1-Q3	-17,9-0,0	-7,7-2,6	-10,3-2,6
Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (7)	29 (9)	73 (16)
Mittelwert (SD)	10,8 (10,94)	20,3 (18,16)	14,6 (14,90)
Median (min; max)	10,3 (0,0; 46,2)	17,9 (0,0; 82,1)	10,3 (0,0; 82,1)
Q1-Q3	0,0-16,7	7,7-28,2	2,6-20,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (14)	25 (13)	62 (27)
Mittelwert (SD)	-10,7 (16,25)	-2,7 (17,81)	-7,5 (17,20)
Median (min; max)	-5,1 (-53,8; 17,9)	-2,6 (-30,8; 59,0)	-5,1 (-53,8; 59,0)
Q1-Q3	-23,1-0,0	-15,4-2,6	-15,4-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (7)	18 (6)	61 (13)
Mittelwert (SD)	12,9 (11,13)	20,2 (17,04)	15,0 (13,43)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 38,5)	14,1 (0,0; 59,0)	12,8 (0,0; 59,0)
Q1-Q3	2,6-20,5	10,3-33,3	5,1-23,1
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (13)	14 (10)	51 (23)
Mittelwert (SD)	-7,2 (15,19)	-4,6 (21,01)	-6,5 (16,81)
Median (min; max)	-7,7 (-35,9; 23,1)	-5,1 (-30,8; 59,0)	-5,1 (-35,9; 59,0)
Q1-Q3	-20,5-2,6	-15,4-2,6	-20,5-2,6
Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	35 (13)	12 (10)	47 (23)
Mittelwert (SD)	11,5 (11,54)	12,8 (9,90)	11,8 (11,06)
Median (min; max)	7,7 (0,0; 38,5)	14,1 (0,0; 35,9)	10,3 (0,0; 38,5)
Q1-Q3	2,6-20,5	6,4-16,7	2,6-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (18)	9 (13)	39 (31)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	-7,3 (13,35)	-10,8 (21,10)	-8,1 (15,23)
Median (min; max)	-3,8 (-35,9; 17,9)	-15,4 (-35,9; 33,3)	-5,1 (-35,9; 33,3)
Q1-Q3	-15,4-0,0	-23,1--5,1	-17,9-0,0
Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (14)	10 (10)	41 (24)
Mittelwert (SD)	9,6 (11,64)	17,7 (14,73)	11,6 (12,76)
Median (min; max)	5,1 (0,0; 35,9)	15,4 (0,0; 48,7)	7,7 (0,0; 48,7)
Q1-Q3	0,0-17,9	10,3-25,6	0,0-20,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (19)	7 (13)	33 (32)
Mittelwert (SD)	-8,5 (12,81)	-9,9 (26,95)	-8,8 (16,27)
Median (min; max)	-5,1 (-41,0; 12,8)	-15,4 (-33,3; 46,2)	-5,1 (-41,0; 46,2)
Q1-Q3	-20,5-0,0	-30,8--5,1	-20,5-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (7)	11 (7)	49 (14)
Mittelwert (SD)	11,9 (12,36)	17,8 (10,39)	13,3 (12,10)
Median (min; max)	9,3 (0,0; 46,2)	15,4 (0,0; 38,5)	12,8 (0,0; 46,2)
Q1-Q3	0,0-17,9	12,8-25,6	2,6-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (14)	8 (10)	39 (24)
Mittelwert (SD)	-6,4 (14,48)	-14,7 (13,27)	-8,1 (14,48)
Median (min; max)	-2,6 (-41,0; 23,1)	-12,8 (-35,9; 0,0)	-5,1 (-41,0; 23,1)
Q1-Q3	-17,9-0,0	-25,6--2,6	-20,5-0,0
Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	10 (4)	38 (20)
Mittelwert (SD)	8,0 (9,27)	20,8 (16,86)	11,3 (12,82)
Median (min; max)	5,1 (0,0; 41,0)	17,9 (0,0; 56,4)	7,7 (0,0; 56,4)
Q1-Q3	0,0-11,5	10,3-28,2	2,6-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (20)	8 (6)	32 (26)
Mittelwert (SD)	-10,9 (13,10)	-17,6 (17,84)	-12,6 (14,42)
Median (min; max)	-10,3 (-30,8; 17,9)	-16,7 (-48,7; 2,6)	-11,5 (-48,7; 17,9)
Q1-Q3	-23,1-0,0	-29,5--1,3	-23,1-0,0
Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (18)	9 (4)	35 (22)
Mittelwert (SD)	10,6 (12,67)	21,9 (12,10)	13,5 (13,34)
Median (min; max)	5,1 (0,0; 46,2)	20,5 (0,0; 41,0)	10,3 (0,0; 46,2)
Q1-Q3	0,0-17,9	17,9-30,8	2,6-23,1

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (21)	6 (7)	29 (28)
Mittelwert (SD)	-6,5 (10,11)	-20,1 (13,41)	-9,3 (12,00)
Median (min; max)	-2,6 (-30,8; 12,8)	-19,2 (-41,0; 0,0)	-10,3 (-41,0; 12,8)
Q1-Q3	-12,8-0,0	-25,6--15,4	-15,4-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	33 (11)	8 (3)	41 (14)
Mittelwert (SD)	13,0 (14,04)	13,5 (9,95)	13,1 (13,23)
Median (min; max)	7,7 (0,0; 48,7)	14,1 (2,6; 33,3)	7,7 (0,0; 48,7)
Q1-Q3	2,6-20,5	5,1-16,7	2,6-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (15)	7 (4)	36 (19)
Mittelwert (SD)	-5,1 (11,89)	-16,8 (19,52)	-7,4 (14,16)
Median (min; max)	-5,1 (-28,2; 15,4)	-12,8 (-43,6; 7,7)	-6,4 (-43,6; 15,4)
Q1-Q3	-12,8-2,6	-35,9-2,6	-12,8-2,6
Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	4 (5)	31 (20)
Mittelwert (SD)	11,6 (13,06)	20,5 (10,47)	12,7 (12,96)
Median (min; max)	5,1 (0,0; 38,5)	16,7 (12,8; 35,9)	10,3 (0,0; 38,5)
Q1-Q3	0,0-23,1	14,1-26,9	0,0-23,1
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (17)	4 (5)	29 (22)
Mittelwert (SD)	-7,3 (12,81)	-13,5 (21,08)	-8,1 (13,89)
Median (min; max)	-5,1 (-35,9; 15,4)	-14,1 (-35,9; 10,3)	-5,1 (-35,9; 15,4)
Q1-Q3	-12,8-0,0	-30,8-3,8	-15,4-0,0
Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	5 (4)	32 (19)
Mittelwert (SD)	11,8 (11,95)	20,0 (12,22)	13,1 (12,17)
Median (min; max)	10,3 (0,0; 46,2)	17,9 (5,1; 38,5)	11,5 (0,0; 46,2)
Q1-Q3	0,0-20,5	15,4-23,1	2,6-21,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (16)	4 (5)	30 (21)
Mittelwert (SD)	-5,7 (12,46)	-14,7 (22,68)	-6,9 (14,03)
Median (min; max)	-2,6 (-33,3; 23,1)	-19,2 (-33,3; 12,8)	-3,8 (-33,3; 23,1)
Q1-Q3	-10,3-0,0	-33,3-3,8	-12,8-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	13,9 (12,95)	31,3 (22,53)	16,3 (15,40)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Median (min; max)	10,3 (0,0; 41,0)	17,9 (15,4; 66,7)	12,8 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	3,4-24,4	15,4-41,0	5,1-25,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	-3,5 (11,40)	-1,5 (16,77)	-3,2 (12,06)
Median (min; max)	-1,3 (-28,2; 17,9)	-5,1 (-23,1; 15,4)	-2,6 (-28,2; 17,9)
Q1-Q3	-11,5-2,6	-10,3-15,4	-10,3-2,6
Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (11)	5 (2)	30 (13)
Mittelwert (SD)	9,9 (11,11)	27,2 (19,24)	12,8 (14,00)
Median (min; max)	5,1 (0,0; 35,9)	17,9 (10,3; 53,8)	9,0 (0,0; 53,8)
Q1-Q3	0,0-17,9	12,8-41,0	0,0-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (15)	5 (2)	26 (17)
Mittelwert (SD)	-7,7 (11,35)	-5,6 (16,16)	-7,3 (12,06)
Median (min; max)	-12,8 (-28,2; 15,4)	-7,7 (-28,2; 15,4)	-9,0 (-28,2; 15,4)
Q1-Q3	-15,4-0,0	-10,3-2,6	-15,4-0,0
Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	5 (2)	29 (12)
Mittelwert (SD)	10,7 (9,67)	26,7 (19,24)	13,4 (12,94)
Median (min; max)	7,7 (0,0; 33,3)	15,4 (12,8; 56,4)	12,8 (0,0; 56,4)
Q1-Q3	3,8-16,7	12,8-35,9	5,1-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (2)	24 (17)
Mittelwert (SD)	-6,7 (12,33)	-6,2 (14,68)	-6,6 (12,51)
Median (min; max)	-5,1 (-30,8; 12,8)	-5,1 (-25,6; 10,3)	-5,1 (-30,8; 12,8)
Q1-Q3	-15,4-2,6	-15,4-5,1	-15,4-3,8
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	14,3 (13,77)	34,6 (20,24)	17,5 (16,35)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 46,2)	30,8 (17,9; 59,0)	12,8 (0,0; 59,0)
Q1-Q3	5,1-20,5	17,9-51,3	5,1-23,1
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	-4,6 (15,42)	7,7 (10,26)	-2,8 (15,23)
Median (min; max)	-3,8 (-33,3; 28,2)	7,7 (-2,6; 17,9)	-2,6 (-33,3; 28,2)
Q1-Q3	-15,4-5,1	-2,6-17,9	-15,4-7,7
Woche 77			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	16 (9)	4 (2)	20 (11)
Mittelwert (SD)	13,8 (12,42)	25,0 (19,34)	16,0 (14,21)
Median (min; max)	15,4 (0,0; 38,5)	16,7 (12,8; 53,8)	15,4 (0,0; 53,8)
Q1-Q3	1,3-17,9	14,1-35,9	3,8-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	14 (11)	2 (4)	16 (15)
Mittelwert (SD)	-3,3 (11,40)	-1,3 (5,44)	-3,0 (10,73)
Median (min; max)	-3,8 (-20,5; 15,4)	-1,3 (-5,1; 2,6)	-3,8 (-20,5; 15,4)
Q1-Q3	-15,4-2,6	-5,1-2,6	-11,5-2,6
Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (4)	3 (2)	15 (6)
Mittelwert (SD)	18,8 (15,78)	32,5 (16,28)	21,5 (16,30)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 51,3)	23,1 (23,1; 51,3)	17,9 (0,0; 51,3)
Q1-Q3	7,7-28,2	23,1-51,3	7,7-35,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (5)	2 (3)	13 (8)
Mittelwert (SD)	2,8 (13,59)	-2,6 (3,63)	2,0 (12,61)
Median (min; max)	-2,6 (-12,8; 30,8)	-2,6 (-5,1; 0,0)	-2,6 (-12,8; 30,8)
Q1-Q3	-7,7-12,8	-5,1-0,0	-5,1-10,3
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	4 (1)	15 (5)
Mittelwert (SD)	13,3 (15,29)	32,1 (24,28)	18,3 (19,17)
Median (min; max)	10,3 (0,0; 43,6)	35,9 (0,0; 56,4)	10,3 (0,0; 56,4)
Q1-Q3	0,0-15,4	14,1-50,0	0,0-41,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)
Mittelwert (SD)	-1,5 (12,52)	7,7 (9,25)	0,8 (12,11)
Median (min; max)	-2,6 (-15,4; 20,5)	5,1 (0,0; 17,9)	-1,3 (-15,4; 20,5)
Q1-Q3	-12,8-7,7	0,0-17,9	-10,3-10,1
Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (3)	2 (1)	13 (4)
Mittelwert (SD)	11,0 (13,91)	47,4 (30,82)	16,6 (20,69)
Median (min; max)	7,7 (0,0; 41,0)	47,4 (25,6; 69,2)	10,3 (0,0; 69,2)
Q1-Q3	0,0-12,8	25,6-69,2	0,0-25,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (5)	1 (2)	10 (7)
Mittelwert (SD)	-3,4 (12,16)	17,9 (-)	-1,3 (13,31)
Median (min; max)	-7,7 (-17,9; 17,9)	17,9 (17,9; 17,9)	-5,1 (-17,9; 17,9)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-10,3-5,1	17,9-17,9	-10,3-10,3
Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (3)	1 (0)	10 (3)
Mittelwert (SD)	16,5 (13,99)	2,6 (-)	15,1 (13,91)
Median (min; max)	12,8 (2,6; 38,5)	2,6 (2,6; 2,6)	10,3 (2,6; 38,5)
Q1-Q3	7,7-28,2	2,6-2,6	2,6-28,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (4)	0 (1)	8 (5)
Mittelwert (SD)	-0,3 (11,42)	-	-0,3 (11,42)
Median (min; max)	-5,1 (-10,3; 12,8)	-	-5,1 (-10,3; 12,8)
Q1-Q3	-10,3-12,8	-	-10,3-12,8
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (2)	1 (0)	9 (2)
Mittelwert (SD)	11,9 (14,04)	0,0 (-)	10,5 (13,72)
Median (min; max)	11,5 (0,0; 43,6)	0,0 (0,0; 0,0)	10,3 (0,0; 43,6)
Q1-Q3	1,3-12,8	0,0-0,0	0,0-12,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	2,2 (11,79)	-	2,2 (11,79)
Median (min; max)	-2,6 (-12,8; 20,5)	-	-2,6 (-12,8; 20,5)
Q1-Q3	-5,1-12,8	-	-5,1-12,8
Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (1)	1 (0)	9 (1)
Mittelwert (SD)	15,4 (12,56)	2,6 (-)	14,0 (12,50)
Median (min; max)	12,8 (0,0; 43,6)	2,6 (2,6; 2,6)	12,8 (0,0; 43,6)
Q1-Q3	10,3-16,7	2,6-2,6	10,3-15,4
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (2)	0 (1)	7 (3)
Mittelwert (SD)	3,7 (11,36)	-	3,7 (11,36)
Median (min; max)	-2,6 (-7,7; 20,5)	-	-2,6 (-7,7; 20,5)
Q1-Q3	-5,1-12,8	-	-5,1-12,8
Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (2)	1 (0)	7 (2)
Mittelwert (SD)	15,4 (14,50)	12,8 (-)	15,0 (13,28)
Median (min; max)	9,0 (5,1; 43,6)	12,8 (12,8; 12,8)	10,3 (5,1; 43,6)
Q1-Q3	7,7-17,9	12,8-12,8	7,7-17,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (3)	0 (1)	5 (4)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	1,5 (11,55)	-	1,5 (11,55)
Median (min; max)	0,0 (-7,7; 20,5)	-	0,0 (-7,7; 20,5)
Q1-Q3	-7,7-2,6	-	-7,7-2,6
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	22,2 (23,12)	7,7 (-)	18,6 (20,23)
Median (min; max)	20,5 (0,0; 46,2)	7,7 (7,7; 7,7)	14,1 (0,0; 46,2)
Q1-Q3	0,0-46,2	7,7-7,7	3,8-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	20,5 (3,63)	-	20,5 (3,63)
Median (min; max)	20,5 (17,9; 23,1)	-	20,5 (17,9; 23,1)
Q1-Q3	17,9-23,1	-	17,9-23,1
Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	16,2 (19,42)	7,7 (-)	14,1 (16,42)
Median (min; max)	7,7 (2,6; 38,5)	7,7 (7,7; 7,7)	7,7 (2,6; 38,5)
Q1-Q3	2,6-38,5	7,7-7,7	5,1-23,1
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	7,7 (10,88)	-	7,7 (10,88)
Median (min; max)	7,7 (0,0; 15,4)	-	7,7 (0,0; 15,4)
Q1-Q3	0,0-15,4	-	0,0-15,4
Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	24,4 (30,82)	23,1 (-)	23,9 (21,81)
Median (min; max)	24,4 (2,6; 46,2)	23,1 (23,1; 23,1)	23,1 (2,6; 46,2)
Q1-Q3	2,6-46,2	23,1-23,1	2,6-46,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	11,5 (16,32)	-	11,5 (16,32)
Median (min; max)	11,5 (0,0; 23,1)	-	11,5 (0,0; 23,1)
Q1-Q3	0,0-23,1	-	0,0-23,1
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	28,2 (29,01)	10,3 (-)	22,2 (22,98)
Median (min; max)	28,2 (7,7; 48,7)	10,3 (10,3; 10,3)	10,3 (7,7; 48,7)
Q1-Q3	7,7-48,7	10,3-10,3	7,7-48,7

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	15,4 (14,50)	-	15,4 (14,50)
Median (min; max)	15,4 (5,1; 25,6)	-	15,4 (5,1; 25,6)
Q1-Q3	5,1-25,6	-	5,1-25,6
Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (2)	1 (0)	2 (2)
Mittelwert (SD)	46,2 (-)	5,1 (-)	25,6 (29,01)
Median (min; max)	46,2 (46,2; 46,2)	5,1 (5,1; 5,1)	25,6 (5,1; 46,2)
Q1-Q3	46,2-46,2	5,1-5,1	5,1-46,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (2)	0 (1)	1 (3)
Mittelwert (SD)	23,1 (-)	-	23,1 (-)
Median (min; max)	23,1 (23,1; 23,1)	-	23,1 (23,1; 23,1)
Q1-Q3	23,1-23,1	-	23,1-23,1
Woche 129			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	25,6 (21,76)	38,5 (-)	29,9 (17,07)
Median (min; max)	25,6 (10,3; 41,0)	38,5 (38,5; 38,5)	38,5 (10,3; 41,0)
Q1-Q3	10,3-41,0	38,5-38,5	10,3-41,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 129			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	12,8 (7,25)	-	12,8 (7,25)
Median (min; max)	12,8 (7,7; 17,9)	-	12,8 (7,7; 17,9)
Q1-Q3	7,7-17,9	-	7,7-17,9
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	46,2 (-)	-	46,2 (-)
Median (min; max)	46,2 (46,2; 46,2)	-	46,2 (46,2; 46,2)
Q1-Q3	46,2-46,2	-	46,2-46,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	23,1 (-)	-	23,1 (-)
Median (min; max)	23,1 (23,1; 23,1)	-	23,1 (23,1; 23,1)
Q1-Q3	23,1-23,1	-	23,1-23,1
Woche 137			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 137			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Woche 141			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (0)	-	1 (0)
Mittelwert (SD)	12,8 (-)	-	12,8 (-)
Median (min; max)	12,8 (12,8; 12,8)	-	12,8 (12,8; 12,8)
Q1-Q3	12,8-12,8	-	12,8-12,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 141			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (18)	25 (25)	38 (43)
Mittelwert (SD)	25,4 (19,54)	27,7 (18,43)	26,9 (18,58)
Median (min; max)	20,5 (2,6; 69,2)	20,5 (0,0; 66,7)	20,5 (0,0; 69,2)
Q1-Q3	10,3-38,5	15,4-38,5	15,4-38,5
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (18)	21 (29)	34 (47)
Mittelwert (SD)	1,2 (16,60)	3,8 (19,28)	2,8 (18,09)
Median (min; max)	2,6 (-23,1; 28,2)	7,7 (-42,9; 51,3)	3,8 (-42,9; 51,3)
Q1-Q3	-12,8-10,3	-2,9-12,8	-5,1-12,8
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	9 (16)	15 (30)
Mittelwert (SD)	20,5 (23,16)	21,1 (17,61)	20,9 (19,21)
Median (min; max)	10,3 (0,0; 59,0)	20,5 (0,0; 48,7)	15,4 (0,0; 59,0)
Q1-Q3	5,1-38,5	7,7-35,9	5,1-38,5
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	8 (17)	14 (31)
Mittelwert (SD)	6,4 (20,37)	-0,6 (10,05)	2,4 (15,07)
Median (min; max)	3,8 (-17,9; 43,6)	0,0 (-23,1; 10,3)	1,3 (-23,1; 43,6)
Q1-Q3	-2,6-7,7	-1,3-5,1	-2,6-7,7

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

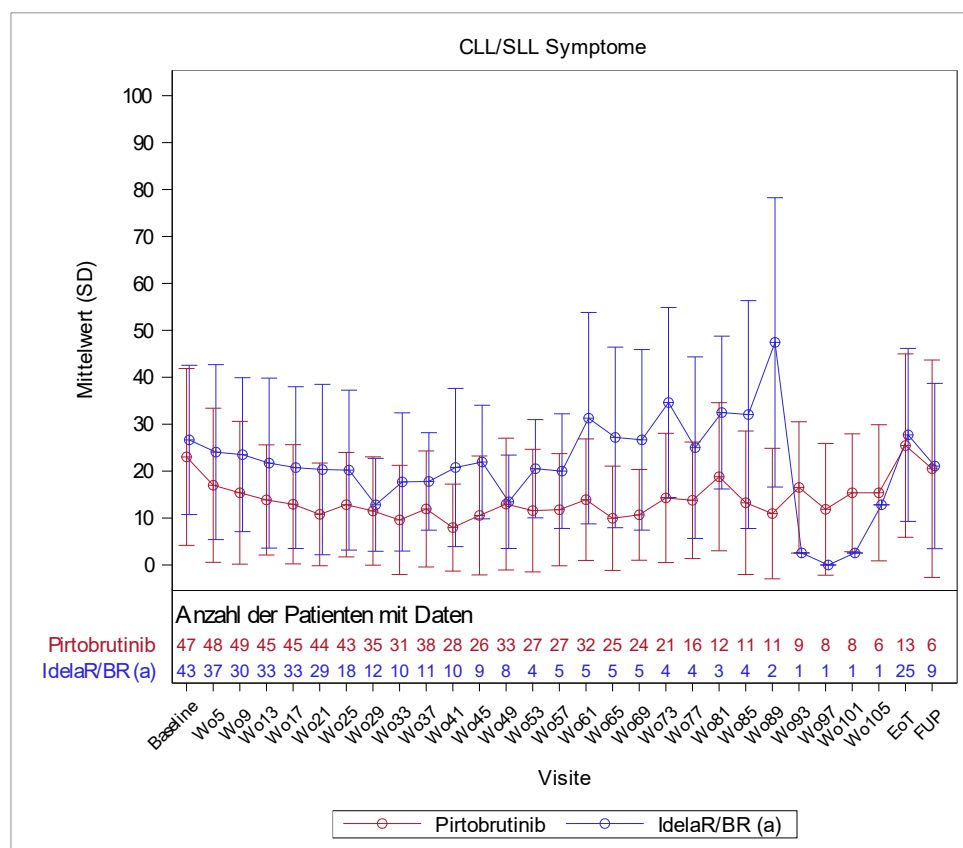
Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ilsysm_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adqsp1

03DEC2024 / 07:56

Abbildung 56.1: Zeitlicher Verlauf der CLL/SLL Symptome, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ilsylp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 57: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Fatigue			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	30,7 (24,24)	33,5 (20,95)	32,0 (22,64)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 100,0)	33,3 (0,0; 77,8)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	16,7-38,9	22,2-50,0	16,7-44,4
Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	48 (8)	37 (12)	85 (20)
Mittelwert (SD)	24,4 (21,65)	30,5 (20,77)	27,1 (21,36)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 83,3)	27,8 (0,0; 72,2)	27,8 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	5,6-36,1	16,7-44,4	5,6-38,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (14)	33 (16)	75 (30)
Mittelwert (SD)	-3,7 (16,72)	-4,5 (19,57)	-4,1 (17,91)
Median (min; max)	-2,8 (-50,0; 27,8)	0,0 (-50,0; 33,3)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-11,1-5,6	-22,2-5,6	-16,7-5,6
Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	49 (7)	30 (16)	79 (23)
Mittelwert (SD)	21,5 (22,36)	30,4 (19,67)	24,9 (21,68)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)	27,8 (0,0; 72,2)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	5,6-27,8	16,7-44,4	5,6-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (14)	27 (19)	69 (33)
Mittelwert (SD)	-11,4 (20,64)	-3,7 (16,81)	-8,4 (19,47)
Median (min; max)	-5,6 (-61,1; 33,3)	0,0 (-44,4; 22,2)	-5,6 (-61,1; 33,3)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-11,1-11,1	-16,7-5,6
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	45 (9)	33 (9)	78 (18)
Mittelwert (SD)	20,0 (17,02)	27,3 (22,32)	23,1 (19,64)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 72,2)	27,8 (0,0; 83,3)	22,2 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	5,6-27,8	11,1-33,3	5,6-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	39 (15)	27 (15)	66 (30)
Mittelwert (SD)	-9,3 (22,42)	-1,6 (26,09)	-6,1 (24,09)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)	0,0 (-50,0; 83,3)	0,0 (-66,7; 83,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-22,2-5,6	-22,2-11,1	-22,2-5,6
Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	45 (8)	33 (6)	78 (14)
Mittelwert (SD)	18,4 (17,24)	26,6 (20,73)	21,9 (19,11)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 83,3)	22,2 (0,0; 66,7)	22,2 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-27,8	11,1-38,9	5,6-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	39 (14)	27 (12)	66 (26)
Mittelwert (SD)	-11,0 (21,69)	-3,9 (14,02)	-8,1 (19,13)
Median (min; max)	-5,6 (-66,7; 22,2)	0,0 (-38,9; 22,2)	-5,6 (-66,7; 22,2)
Q1-Q3	-22,2-5,6	-11,1-5,6	-16,7-5,6
Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (7)	29 (9)	73 (16)
Mittelwert (SD)	16,0 (16,26)	26,6 (23,21)	20,2 (19,87)
Median (min; max)	13,9 (0,0; 66,7)	27,8 (0,0; 94,4)	16,7 (0,0; 94,4)
Q1-Q3	0,0-27,8	11,1-38,9	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (14)	25 (13)	62 (27)
Mittelwert (SD)	-12,8 (21,03)	-3,3 (22,79)	-9,0 (22,07)
Median (min; max)	-11,1 (-72,2; 22,2)	0,0 (-50,0; 61,1)	-5,6 (-72,2; 61,1)
Q1-Q3	-27,8-0,0	-11,1-5,6	-22,2-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (7)	18 (6)	61 (13)
Mittelwert (SD)	18,6 (16,35)	28,7 (22,49)	21,6 (18,76)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 55,6)	27,8 (0,0; 77,8)	22,2 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	0,0-27,8	11,1-44,4	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (13)	14 (10)	51 (23)
Mittelwert (SD)	-8,3 (18,64)	-3,6 (26,92)	-7,0 (21,05)
Median (min; max)	-5,6 (-44,4; 33,3)	-2,8 (-33,3; 77,8)	-5,6 (-44,4; 77,8)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-22,2-0,0	-22,2-0,0
Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	35 (13)	12 (10)	47 (23)
Mittelwert (SD)	15,4 (14,52)	20,4 (13,26)	16,7 (14,23)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 50,0)	22,2 (0,0; 44,4)	11,1 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-27,8	11,1-27,8	5,6-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (18)	9 (13)	39 (31)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	-10,2 (16,83)	-10,5 (26,85)	-10,3 (19,18)
Median (min; max)	-5,6 (-55,6; 16,7)	-22,2 (-38,9; 44,4)	-5,6 (-55,6; 44,4)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-27,8-0,0	-27,8-0,0
Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (14)	10 (10)	41 (24)
Mittelwert (SD)	12,0 (14,71)	26,1 (17,96)	15,4 (16,50)
Median (min; max)	5,6 (0,0; 44,4)	25,0 (0,0; 55,6)	5,6 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	0,0-27,8	16,7-38,9	0,0-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (19)	7 (13)	33 (32)
Mittelwert (SD)	-11,8 (17,59)	-7,9 (31,40)	-10,9 (20,72)
Median (min; max)	-5,6 (-61,1; 22,2)	-22,2 (-38,9; 55,6)	-5,6 (-61,1; 55,6)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-27,8-0,0	-22,2-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (7)	11 (7)	49 (14)
Mittelwert (SD)	17,1 (16,91)	28,3 (13,93)	19,6 (16,82)
Median (min; max)	13,9 (0,0; 55,6)	27,8 (0,0; 44,4)	22,2 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	0,0-27,8	22,2-44,4	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (14)	8 (10)	39 (24)
Mittelwert (SD)	-7,3 (17,18)	-12,5 (12,86)	-8,4 (16,37)
Median (min; max)	-5,6 (-44,4; 27,8)	-11,1 (-33,3; 5,6)	-5,6 (-44,4; 27,8)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-22,2--2,8	-22,2-0,0
Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	10 (4)	38 (20)
Mittelwert (SD)	10,7 (12,55)	30,6 (22,41)	15,9 (17,77)
Median (min; max)	5,6 (0,0; 44,4)	30,6 (0,0; 77,8)	11,1 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	0,0-16,7	16,7-38,9	0,0-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (20)	8 (6)	32 (26)
Mittelwert (SD)	-14,6 (15,53)	-19,4 (21,62)	-15,8 (17,00)
Median (min; max)	-13,9 (-38,9; 11,1)	-22,2 (-61,1; 5,6)	-19,4 (-61,1; 11,1)
Q1-Q3	-27,8-0,0	-27,8-0,0	-27,8-0,0
Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (18)	9 (4)	35 (22)
Mittelwert (SD)	13,7 (16,57)	32,7 (17,22)	18,6 (18,52)
Median (min; max)	5,6 (0,0; 61,1)	33,3 (0,0; 55,6)	11,1 (0,0; 61,1)
Q1-Q3	0,0-27,8	33,3-44,4	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (21)	6 (7)	29 (28)
Mittelwert (SD)	-9,4 (13,34)	-21,3 (18,73)	-11,9 (15,05)
Median (min; max)	-5,6 (-38,9; 11,1)	-19,4 (-55,6; 0,0)	-11,1 (-55,6; 11,1)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-22,2--11,1	-22,2-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	33 (11)	8 (3)	41 (14)
Mittelwert (SD)	16,8 (17,70)	22,2 (14,55)	17,9 (17,10)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 61,1)	25,0 (0,0; 44,4)	16,7 (0,0; 61,1)
Q1-Q3	0,0-27,8	11,1-30,6	0,0-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (15)	7 (4)	36 (19)
Mittelwert (SD)	-6,9 (13,25)	-16,7 (23,57)	-8,8 (15,85)
Median (min; max)	-5,6 (-33,3; 16,7)	-16,7 (-44,4; 11,1)	-5,6 (-44,4; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-44,4-11,1	-22,2-0,0
Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	4 (5)	31 (20)
Mittelwert (SD)	14,8 (16,81)	30,6 (9,62)	16,8 (16,82)
Median (min; max)	5,6 (0,0; 55,6)	27,8 (22,2; 44,4)	16,7 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	0,0-33,3	25,0-36,1	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (17)	4 (5)	29 (22)
Mittelwert (SD)	-9,8 (14,46)	-12,5 (21,46)	-10,2 (15,15)
Median (min; max)	-5,6 (-44,4; 11,1)	-13,9 (-33,3; 11,1)	-5,6 (-44,4; 11,1)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-30,6-5,6	-22,2-0,0
Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	5 (4)	32 (19)
Mittelwert (SD)	16,3 (15,63)	31,1 (17,83)	18,6 (16,61)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 55,6)	33,3 (5,6; 55,6)	19,4 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	0,0-27,8	27,8-33,3	0,0-30,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (16)	4 (5)	30 (21)
Mittelwert (SD)	-6,8 (14,93)	-12,5 (29,53)	-7,6 (16,92)
Median (min; max)	-5,6 (-33,3; 22,2)	-13,9 (-44,4; 22,2)	-5,6 (-44,4; 22,2)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-36,1-11,1	-22,2-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	19,3 (18,23)	42,2 (28,76)	22,4 (21,01)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 55,6)	27,8 (16,7; 88,9)	16,7 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	0,0-33,3	27,8-50,0	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	-4,0 (13,60)	-1,1 (24,66)	-3,5 (15,27)
Median (min; max)	0,0 (-27,8; 22,2)	0,0 (-33,3; 27,8)	0,0 (-33,3; 27,8)
Q1-Q3	-11,1-0,0	-16,7-16,7	-11,1-0,0
Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (11)	5 (2)	30 (13)
Mittelwert (SD)	14,7 (16,11)	36,7 (23,44)	18,3 (18,97)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 55,6)	33,3 (11,1; 72,2)	11,1 (0,0; 72,2)
Q1-Q3	0,0-27,8	22,2-44,4	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (15)	5 (2)	26 (17)
Mittelwert (SD)	-9,5 (13,74)	-6,7 (20,56)	-9,0 (14,83)
Median (min; max)	-5,6 (-33,3; 16,7)	-5,6 (-38,9; 11,1)	-5,6 (-38,9; 16,7)
Q1-Q3	-22,2-0,0	-11,1-11,1	-22,2-0,0
Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	5 (2)	29 (12)
Mittelwert (SD)	16,7 (14,19)	41,1 (28,22)	20,9 (19,17)
Median (min; max)	13,9 (0,0; 50,0)	27,8 (22,2; 88,9)	16,7 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	5,6-27,8	22,2-44,4	5,6-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (2)	24 (17)
Mittelwert (SD)	-7,6 (15,52)	-2,2 (23,11)	-6,5 (16,92)
Median (min; max)	-5,6 (-38,9; 22,2)	0,0 (-27,8; 27,8)	-5,6 (-38,9; 27,8)
Q1-Q3	-16,7-0,0	-22,2-11,1	-19,4-2,8
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	19,6 (19,85)	47,2 (25,05)	24,0 (22,66)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)	38,9 (27,8; 83,3)	22,2 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	5,6-33,3	30,6-63,9	5,6-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	-5,6 (18,28)	11,1 (11,11)	-3,2 (18,22)
Median (min; max)	-2,8 (-38,9; 33,3)	11,1 (0,0; 22,2)	0,0 (-38,9; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-5,6	0,0-22,2	-16,7-5,6
Woche 77			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	16 (9)	4 (2)	20 (11)
Mittelwert (SD)	18,8 (17,32)	36,1 (27,78)	22,2 (20,23)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 55,6)	22,2 (22,2; 77,8)	22,2 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	0,0-30,6	22,2-50,0	2,8-30,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	14 (11)	2 (4)	16 (15)
Mittelwert (SD)	-6,0 (14,69)	5,6 (15,71)	-4,5 (14,80)
Median (min; max)	-5,6 (-33,3; 16,7)	5,6 (-5,6; 16,7)	-5,6 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-11,1-0,0	-5,6-16,7	-11,1-2,8
Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (4)	3 (2)	15 (6)
Mittelwert (SD)	24,5 (21,51)	42,6 (16,04)	28,1 (21,36)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)	33,3 (33,3; 61,1)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	5,6-36,1	33,3-61,1	5,6-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (5)	2 (3)	13 (8)
Mittelwert (SD)	2,0 (19,76)	-5,6 (7,86)	0,9 (18,40)
Median (min; max)	-5,6 (-22,2; 44,4)	-5,6 (-11,1; 0,0)	-5,6 (-22,2; 44,4)
Q1-Q3	-11,1-16,7	-11,1-0,0	-11,1-11,1
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	4 (1)	15 (5)
Mittelwert (SD)	18,7 (22,67)	43,1 (30,89)	25,2 (26,38)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 66,7)	50,0 (0,0; 72,2)	16,7 (0,0; 72,2)
Q1-Q3	0,0-33,3	22,2-63,9	0,0-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)
Mittelwert (SD)	-1,2 (15,66)	11,1 (11,11)	1,9 (15,23)
Median (min; max)	0,0 (-27,8; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)	0,0 (-27,8; 22,2)
Q1-Q3	-11,1-5,6	0,0-22,2	-5,6-13,9
Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (3)	2 (1)	13 (4)
Mittelwert (SD)	16,7 (19,40)	63,9 (43,21)	23,9 (28,00)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 55,6)	63,9 (33,3; 94,4)	16,7 (0,0; 94,4)
Q1-Q3	0,0-16,7	33,3-94,4	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (5)	1 (2)	10 (7)
Mittelwert (SD)	-3,7 (15,21)	33,3 (-)	0,0 (18,52)
Median (min; max)	-11,1 (-22,2; 16,7)	33,3 (33,3; 33,3)	-5,6 (-22,2; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-16,7-11,1	33,3-33,3	-16,7-16,7
Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (3)	1 (0)	10 (3)
Mittelwert (SD)	22,2 (20,22)	5,6 (-)	20,6 (19,78)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 61,1)	5,6 (5,6; 5,6)	16,7 (0,0; 61,1)
Q1-Q3	5,6-33,3	5,6-5,6	5,6-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (4)	0 (1)	8 (5)
Mittelwert (SD)	-1,4 (14,77)	-	-1,4 (14,77)
Median (min; max)	-2,8 (-16,7; 27,8)	-	-2,8 (-16,7; 27,8)
Q1-Q3	-13,9-5,6	-	-13,9-5,6
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (2)	1 (0)	9 (2)
Mittelwert (SD)	16,7 (17,32)	0,0 (-)	14,8 (17,12)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-25,0	0,0-0,0	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	1,6 (16,89)	-	1,6 (16,89)
Median (min; max)	0,0 (-27,8; 22,2)	-	0,0 (-27,8; 22,2)
Q1-Q3	-5,6-16,7	-	-5,6-16,7
Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (1)	1 (0)	9 (1)
Mittelwert (SD)	22,2 (15,99)	0,0 (-)	19,8 (16,69)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 55,6)	0,0 (0,0; 0,0)	22,2 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	13,9-25,0	0,0-0,0	11,1-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (2)	0 (1)	7 (3)
Mittelwert (SD)	6,3 (13,39)	-	6,3 (13,39)
Median (min; max)	0,0 (-5,6; 22,2)	-	0,0 (-5,6; 22,2)
Q1-Q3	-5,6-22,2	-	-5,6-22,2
Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (2)	1 (0)	7 (2)
Mittelwert (SD)	21,3 (17,36)	11,1 (-)	19,8 (16,31)
Median (min; max)	16,7 (5,6; 50,0)	11,1 (11,1; 11,1)	16,7 (5,6; 50,0)
Q1-Q3	5,6-33,3	11,1-11,1	5,6-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (3)	0 (1)	5 (4)

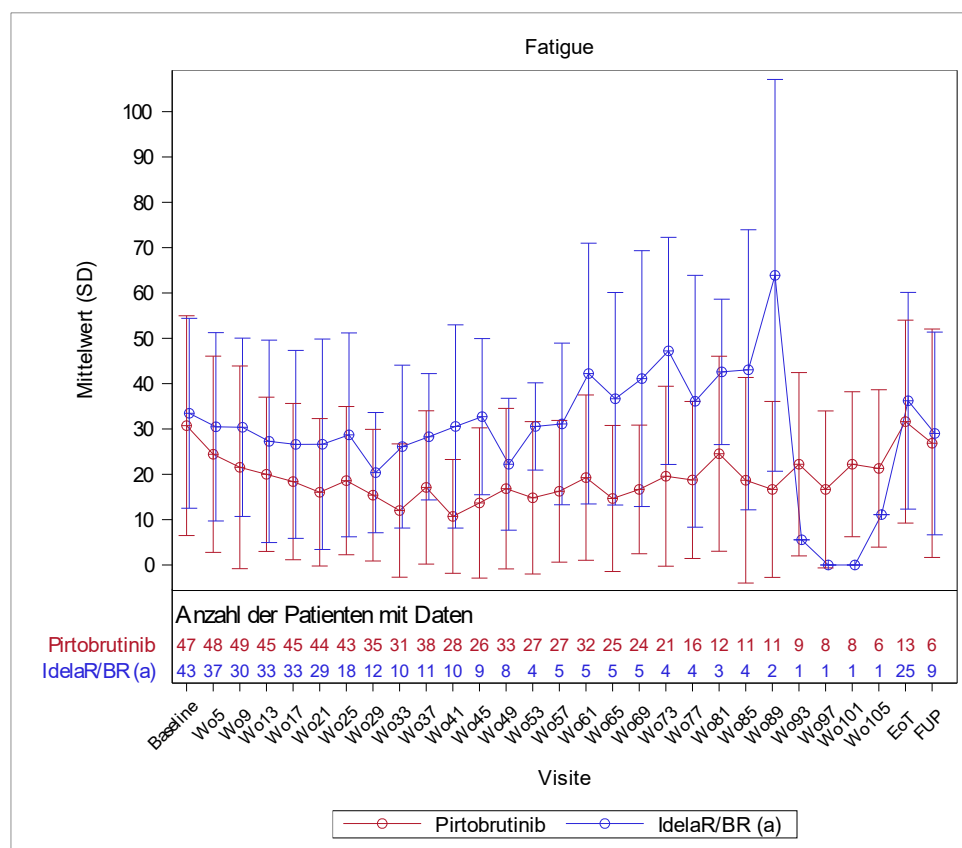
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	1,1 (10,69)	-	1,1 (10,69)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 16,7)	-	0,0 (-11,1; 16,7)
Q1-Q3	-5,6-5,6	-	-5,6-5,6
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	25,9 (25,05)	5,6 (-)	20,8 (22,85)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 50,0)	5,6 (5,6; 5,6)	16,7 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-50,0	5,6-5,6	2,8-38,9
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	19,4 (3,93)	-	19,4 (3,93)
Median (min; max)	19,4 (16,7; 22,2)	-	19,4 (16,7; 22,2)
Q1-Q3	16,7-22,2	-	16,7-22,2
Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	16,7 (19,25)	5,6 (-)	13,9 (16,67)
Median (min; max)	5,6 (5,6; 38,9)	5,6 (5,6; 5,6)	5,6 (5,6; 38,9)
Q1-Q3	5,6-38,9	5,6-5,6	5,6-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	2,8 (3,93)	-	2,8 (3,93)
Median (min; max)	2,8 (0,0; 5,6)	-	2,8 (0,0; 5,6)
Q1-Q3	0,0-5,6	-	0,0-5,6
Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	27,8 (31,43)	22,2 (-)	25,9 (22,45)
Median (min; max)	27,8 (5,6; 50,0)	22,2 (22,2; 22,2)	22,2 (5,6; 50,0)
Q1-Q3	5,6-50,0	22,2-22,2	5,6-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	8,3 (11,79)	-	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)	-	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7	-	0,0-16,7
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (31,43)	11,1 (-)	25,9 (25,66)
Median (min; max)	33,3 (11,1; 55,6)	11,1 (11,1; 11,1)	11,1 (11,1; 55,6)
Q1-Q3	11,1-55,6	11,1-11,1	11,1-55,6

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	13,9 (11,79)	-	13,9 (11,79)
Median (min; max)	13,9 (5,6; 22,2)	-	13,9 (5,6; 22,2)
Q1-Q3	5,6-22,2	-	5,6-22,2
Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (2)	1 (0)	2 (2)
Mittelwert (SD)	50,0 (-)	0,0 (-)	25,0 (35,36)
Median (min; max)	50,0 (50,0; 50,0)	0,0 (0,0; 0,0)	25,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	50,0-50,0	0,0-0,0	0,0-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (2)	0 (1)	1 (3)
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	-	16,7 (-)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)	-	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7	-	16,7-16,7
Woche 129			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	33,3 (15,71)	50,0 (-)	38,9 (14,70)
Median (min; max)	33,3 (22,2; 44,4)	50,0 (50,0; 50,0)	44,4 (22,2; 50,0)
Q1-Q3	22,2-44,4	50,0-50,0	22,2-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 129			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	13,9 (3,93)	-	13,9 (3,93)
Median (min; max)	13,9 (11,1; 16,7)	-	13,9 (11,1; 16,7)
Q1-Q3	11,1-16,7	-	11,1-16,7
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	55,6 (-)	-	55,6 (-)
Median (min; max)	55,6 (55,6; 55,6)	-	55,6 (55,6; 55,6)
Q1-Q3	55,6-55,6	-	55,6-55,6
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	22,2 (-)	-	22,2 (-)
Median (min; max)	22,2 (22,2; 22,2)	-	22,2 (22,2; 22,2)
Q1-Q3	22,2-22,2	-	22,2-22,2
Woche 137			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 137			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Woche 141			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (0)	-	1 (0)
Mittelwert (SD)	16,7 (-)	-	16,7 (-)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)	-	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7	-	16,7-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 141			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (18)	25 (25)	38 (43)
Mittelwert (SD)	31,6 (22,38)	36,2 (23,90)	34,6 (23,19)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 77,8)	33,3 (0,0; 88,9)	33,3 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	11,1-38,9	16,7-50,0	16,7-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (18)	21 (29)	34 (47)
Mittelwert (SD)	-2,1 (15,47)	4,5 (24,70)	2,0 (21,62)
Median (min; max)	0,0 (-27,8; 22,2)	5,6 (-55,6; 66,7)	5,6 (-55,6; 66,7)
Q1-Q3	-11,1-5,6	0,0-16,7	-11,1-16,7
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	9 (16)	15 (30)
Mittelwert (SD)	26,9 (25,19)	29,0 (22,36)	28,1 (22,66)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 61,1)	27,8 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	5,6-44,4	11,1-50,0	5,6-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	8 (17)	14 (31)
Mittelwert (SD)	7,4 (18,14)	2,1 (16,52)	4,4 (16,76)
Median (min; max)	2,8 (-11,1; 38,9)	0,0 (-27,8; 22,2)	0,0 (-27,8; 38,9)
Q1-Q3	-5,6-16,7	-5,6-16,7	-5,6-16,7
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ilfasm_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 57.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Fatigue, basierend auf EORTC Item Listen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /ililce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /ililce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ilfalp_itta.rtf

Dataset Location: /ililce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 58: Zusammenfassende Statistik der Symptomskala Körperliche Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Körperliche Funktion			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	43 (10)	90 (21)
Mittelwert (SD)	78,6 (19,36)	76,6 (21,05)	77,6 (20,09)
Median (min; max)	80,0 (13,3; 100,0)	80,0 (0,0; 100,0)	80,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	60,0-93,3	66,7-93,3
Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	48 (8)	37 (12)	85 (20)
Mittelwert (SD)	85,6 (15,58)	79,1 (19,57)	82,7 (17,62)
Median (min; max)	86,7 (26,7; 100,0)	86,7 (40,0; 100,0)	86,7 (26,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	60,0-100,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (14)	33 (16)	75 (30)
Mittelwert (SD)	5,4 (12,77)	-0,4 (14,14)	2,8 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 40,0)	0,0 (-40,0; 26,7)	0,0 (-40,0; 40,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	-6,7-6,7	0,0-6,7
Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	49 (7)	30 (16)	79 (23)
Mittelwert (SD)	85,6 (16,57)	82,7 (16,29)	84,5 (16,42)
Median (min; max)	86,7 (33,3; 100,0)	86,7 (46,7; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	73,3-100,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (14)	27 (19)	69 (33)
Mittelwert (SD)	8,6 (14,30)	2,7 (11,88)	6,3 (13,62)
Median (min; max)	3,3 (-13,3; 46,7)	0,0 (-40,0; 20,0)	0,0 (-40,0; 46,7)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-6,7	0,0-13,3
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	45 (9)	33 (9)	78 (18)
Mittelwert (SD)	88,9 (13,56)	81,0 (19,94)	85,6 (16,90)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)	93,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	66,7-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	39 (15)	27 (15)	66 (30)
Mittelwert (SD)	9,7 (14,25)	-1,2 (18,49)	5,3 (16,89)
Median (min; max)	6,7 (-20,0; 46,7)	0,0 (-60,0; 33,3)	6,7 (-60,0; 46,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-13,3	-6,7-6,7	0,0-13,3
Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (6)	33 (6)	80 (12)
Mittelwert (SD)	85,2 (16,27)	82,6 (18,33)	84,2 (17,08)
Median (min; max)	86,7 (33,3; 100,0)	80,0 (40,0; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	73,3-100,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	40 (13)	27 (12)	67 (25)
Mittelwert (SD)	7,0 (15,76)	0,2 (14,14)	4,3 (15,38)
Median (min; max)	3,3 (-26,7; 60,0)	0,0 (-40,0; 20,0)	0,0 (-40,0; 60,0)
Q1-Q3	0,0-16,7	-6,7-6,7	0,0-13,3
Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (7)	29 (9)	73 (16)
Mittelwert (SD)	89,8 (15,32)	79,8 (17,41)	85,8 (16,81)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)	93,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	66,7-93,3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (14)	25 (13)	62 (27)
Mittelwert (SD)	10,3 (13,66)	-0,5 (12,01)	5,9 (13,98)
Median (min; max)	6,7 (-26,7; 40,0)	0,0 (-33,3; 20,0)	6,7 (-33,3; 40,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	-6,7-6,7	0,0-13,3
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (7)	18 (6)	61 (13)
Mittelwert (SD)	86,5 (17,73)	78,9 (19,03)	84,3 (18,30)
Median (min; max)	93,3 (33,3; 100,0)	80,0 (20,0; 100,0)	86,7 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	66,7-93,3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (13)	14 (10)	51 (23)
Mittelwert (SD)	5,4 (18,91)	1,0 (22,77)	4,2 (19,91)
Median (min; max)	0,0 (-46,7; 40,0)	6,7 (-73,3; 20,0)	6,7 (-73,3; 40,0)
Q1-Q3	0,0-20,0	0,0-13,3	0,0-13,3
Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (12)	12 (10)	48 (22)
Mittelwert (SD)	88,1 (14,17)	81,7 (15,60)	86,5 (14,65)
Median (min; max)	93,3 (40,0; 100,0)	80,0 (53,3; 100,0)	86,7 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	73,3-96,7	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (17)	9 (13)	40 (30)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	4,3 (14,15)	2,2 (18,56)	3,8 (15,01)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	6,7 (-40,0; 26,7)	0,0 (-40,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-13,3	0,0-13,3
Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (14)	10 (10)	41 (24)
Mittelwert (SD)	89,0 (12,36)	78,7 (17,72)	86,5 (14,34)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)	80,0 (40,0; 100,0)	86,7 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	66,7-86,7	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (19)	7 (13)	33 (32)
Mittelwert (SD)	3,6 (14,99)	1,0 (27,06)	3,0 (17,72)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 40,0)	6,7 (-53,3; 26,7)	0,0 (-53,3; 40,0)
Q1-Q3	0,0-6,7	-6,7-26,7	0,0-6,7
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (7)	11 (7)	49 (14)
Mittelwert (SD)	86,3 (15,18)	83,0 (10,90)	85,6 (14,29)
Median (min; max)	90,0 (40,0; 100,0)	80,0 (66,7; 100,0)	86,7 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	73,3-93,3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (14)	8 (10)	39 (24)
Mittelwert (SD)	3,7 (13,32)	5,0 (8,54)	3,9 (12,40)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 33,3)	3,3 (-6,7; 20,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-10,0	0,0-13,3
Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	10 (4)	38 (20)
Mittelwert (SD)	89,3 (14,67)	76,0 (12,25)	85,8 (15,12)
Median (min; max)	93,3 (40,0; 100,0)	70,0 (66,7; 100,0)	93,3 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	66,7-80,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (20)	8 (6)	32 (26)
Mittelwert (SD)	4,7 (13,11)	5,0 (19,44)	4,8 (14,59)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 33,3)	-3,3 (-13,3; 46,7)	0,0 (-20,0; 46,7)
Q1-Q3	0,0-13,3	-6,7-13,3	-6,7-13,3
Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (18)	9 (4)	35 (22)
Mittelwert (SD)	89,0 (15,54)	80,7 (17,14)	86,9 (16,13)
Median (min; max)	96,7 (40,0; 100,0)	80,0 (46,7; 100,0)	93,3 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	73,3-93,3	80,0-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (21)	6 (7)	29 (28)
Mittelwert (SD)	3,8 (14,19)	5,6 (23,63)	4,1 (16,08)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	6,7 (-33,3; 40,0)	0,0 (-33,3; 40,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	0,0-13,3	0,0-13,3
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	33 (11)	8 (3)	41 (14)
Mittelwert (SD)	85,5 (17,52)	83,3 (11,82)	85,0 (16,45)
Median (min; max)	86,7 (40,0; 100,0)	86,7 (66,7; 100,0)	86,7 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	73,3-90,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (15)	7 (4)	36 (19)
Mittelwert (SD)	2,3 (14,61)	6,7 (12,17)	3,1 (14,12)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)	6,7 (-13,3; 20,0)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-6,7	0,0-20,0	0,0-13,3
Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	4 (5)	31 (20)
Mittelwert (SD)	86,9 (14,50)	85,0 (6,38)	86,7 (13,66)
Median (min; max)	86,7 (46,7; 100,0)	83,3 (80,0; 93,3)	86,7 (46,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	80,0-90,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (17)	4 (5)	29 (22)
Mittelwert (SD)	2,9 (12,48)	6,7 (9,43)	3,4 (12,03)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 26,7)	3,3 (0,0; 20,0)	0,0 (-33,3; 26,7)
Q1-Q3	0,0-6,7	0,0-13,3	0,0-6,7
Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	5 (4)	32 (19)
Mittelwert (SD)	87,9 (12,68)	76,0 (7,60)	86,0 (12,71)
Median (min; max)	93,3 (60,0; 100,0)	73,3 (66,7; 86,7)	86,7 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	73,3-80,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (16)	4 (5)	30 (21)
Mittelwert (SD)	3,6 (12,54)	-1,7 (10,00)	2,9 (12,22)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 26,7)	0,0 (-13,3; 6,7)	0,0 (-20,0; 26,7)
Q1-Q3	0,0-13,3	-10,0-6,7	-6,7-6,7
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	32 (10)	5 (3)	37 (13)
Mittelwert (SD)	85,6 (18,79)	77,3 (5,96)	84,5 (17,78)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Median (min; max)	93,3 (40,0; 100,0)	73,3 (73,3; 86,7)	93,3 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	76,7-100,0	73,3-80,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (14)	5 (3)	33 (17)
Mittelwert (SD)	1,7 (14,01)	1,3 (8,69)	1,6 (13,23)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 26,7)	0,0 (-6,7; 13,3)	0,0 (-33,3; 26,7)
Q1-Q3	-6,7-10,0	-6,7-6,7	-6,7-6,7
Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (11)	5 (2)	30 (13)
Mittelwert (SD)	88,0 (14,27)	78,7 (5,58)	86,4 (13,62)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)	80,0 (73,3; 86,7)	86,7 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	73,3-80,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (15)	5 (2)	26 (17)
Mittelwert (SD)	3,8 (13,26)	2,7 (10,11)	3,6 (12,54)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 33,3)	0,0 (-6,7; 20,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Q1-Q3	-6,7-13,3	0,0-0,0	-6,7-13,3
Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	5 (2)	29 (12)
Mittelwert (SD)	88,6 (14,90)	72,0 (10,95)	85,7 (15,50)
Median (min; max)	93,3 (46,7; 100,0)	73,3 (53,3; 80,0)	86,7 (46,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	73,3-80,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (2)	24 (17)
Mittelwert (SD)	3,5 (11,41)	-4,0 (14,61)	1,9 (12,19)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 20,0)	0,0 (-26,7; 13,3)	0,0 (-26,7; 20,0)
Q1-Q3	0,0-13,3	-6,7-0,0	-3,3-10,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	21 (11)	4 (2)	25 (13)
Mittelwert (SD)	84,1 (17,57)	73,3 (14,40)	82,4 (17,31)
Median (min; max)	86,7 (33,3; 100,0)	76,7 (53,3; 86,7)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	63,3-83,3	73,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	18 (14)	3 (3)	21 (17)
Mittelwert (SD)	0,4 (13,03)	-8,9 (15,40)	-1,0 (13,38)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 20,0)	0,0 (-26,7; 0,0)	0,0 (-26,7; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7	-26,7-0,0	-6,7-6,7
Woche 77			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	16 (9)	4 (2)	20 (11)
Mittelwert (SD)	84,6 (12,10)	76,7 (8,61)	83,0 (11,74)
Median (min; max)	86,7 (60,0; 100,0)	76,7 (66,7; 86,7)	83,3 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	76,7-93,3	70,0-83,3	73,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	14 (11)	2 (4)	16 (15)
Mittelwert (SD)	-0,5 (9,94)	0,0 (0,00)	-0,4 (9,26)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 13,3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-26,7; 13,3)
Q1-Q3	-6,7-6,7	0,0-0,0	-3,3-3,3
Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (4)	3 (2)	15 (6)
Mittelwert (SD)	81,7 (23,46)	80,0 (6,67)	81,3 (20,96)
Median (min; max)	90,0 (20,0; 100,0)	80,0 (73,3; 86,7)	86,7 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	73,3-86,7	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (5)	2 (3)	13 (8)
Mittelwert (SD)	-3,6 (26,73)	6,7 (9,43)	-2,1 (24,85)
Median (min; max)	0,0 (-80,0; 20,0)	6,7 (0,0; 13,3)	0,0 (-80,0; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-13,3	0,0-13,3	0,0-13,3
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (4)	4 (1)	15 (5)
Mittelwert (SD)	88,5 (13,69)	75,0 (12,62)	84,9 (14,36)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)	70,0 (66,7; 93,3)	93,3 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	66,7-83,3	73,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	3 (2)	12 (8)
Mittelwert (SD)	3,0 (7,54)	-4,4 (7,70)	1,1 (7,96)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 13,3)	0,0 (-13,3; 0,0)	0,0 (-13,3; 13,3)
Q1-Q3	0,0-6,7	-13,3-0,0	-3,3-6,7
Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (3)	2 (1)	13 (4)
Mittelwert (SD)	87,9 (11,86)	70,0 (33,00)	85,1 (15,91)
Median (min; max)	86,7 (60,0; 100,0)	70,0 (46,7; 93,3)	86,7 (46,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	46,7-93,3	80,0-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (5)	1 (2)	10 (7)
Mittelwert (SD)	2,2 (5,77)	-26,7 (-)	-0,7 (10,63)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 13,3)	-26,7 (-26,7; -26,7)	0,0 (-26,7; 13,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	0,0-6,7	-26,7--26,7	0,0-6,7
Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (3)	1 (0)	10 (3)
Mittelwert (SD)	84,4 (15,63)	100,0 (-)	86,0 (15,54)
Median (min; max)	86,7 (53,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	86,7 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	100,0-100,0	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (4)	0 (1)	8 (5)
Mittelwert (SD)	-0,8 (7,51)	-	-0,8 (7,51)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 6,7)	-	0,0 (-13,3; 6,7)
Q1-Q3	-6,7-6,7	-	-6,7-6,7
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (2)	1 (0)	9 (2)
Mittelwert (SD)	90,0 (10,08)	100,0 (-)	91,1 (10,00)
Median (min; max)	90,0 (73,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	93,3 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	100,0-100,0	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-1,0 (7,13)	-	-1,0 (7,13)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 6,7)	-	0,0 (-13,3; 6,7)
Q1-Q3	-6,7-6,7	-	-6,7-6,7
Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (1)	1 (0)	9 (1)
Mittelwert (SD)	89,2 (10,04)	100,0 (-)	90,4 (10,06)
Median (min; max)	86,7 (73,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	86,7 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0	100,0-100,0	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (2)	0 (1)	7 (3)
Mittelwert (SD)	-1,9 (6,34)	-	-1,9 (6,34)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 6,7)	-	0,0 (-13,3; 6,7)
Q1-Q3	-6,7-0,0	-	-6,7-0,0
Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (2)	1 (0)	7 (2)
Mittelwert (SD)	87,8 (14,25)	100,0 (-)	89,5 (13,80)
Median (min; max)	90,0 (66,7; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0	100,0-100,0	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (3)	0 (1)	5 (4)

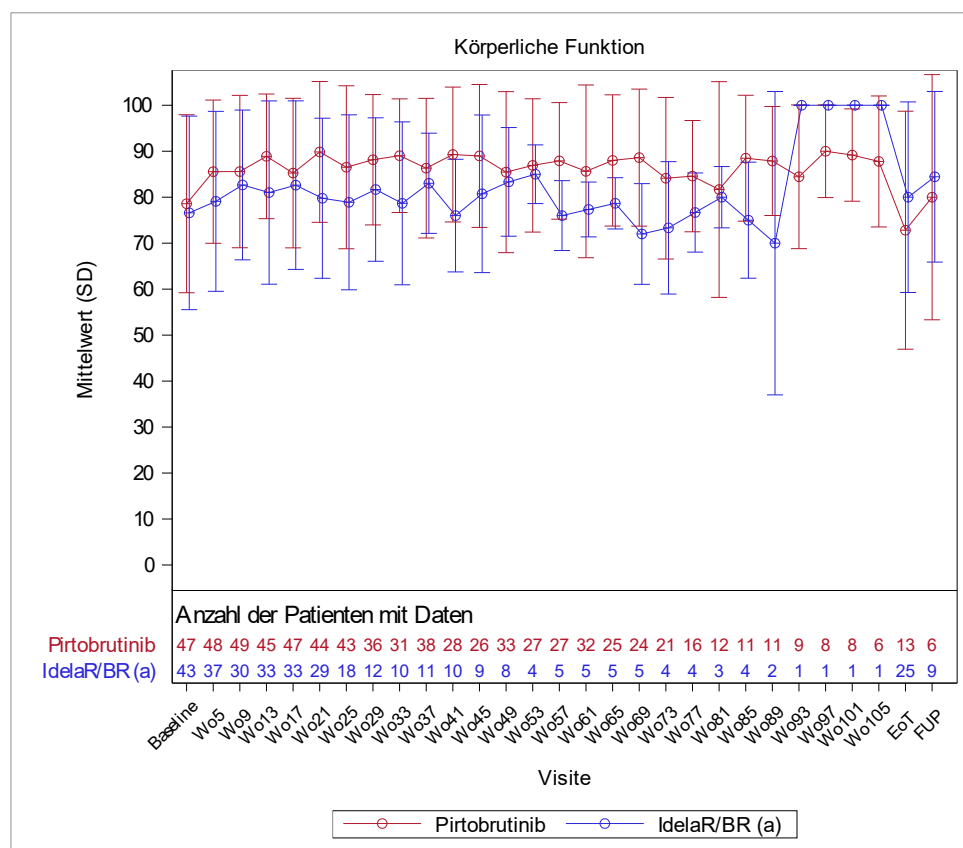
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	-2,7 (5,96)	-	-2,7 (5,96)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 0,0)	-	0,0 (-13,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	84,4 (13,88)	100,0 (-)	88,3 (13,74)
Median (min; max)	80,0 (73,3; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)	90,0 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0	100,0-100,0	76,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	-6,7 (0,00)	-	-6,7 (0,00)
Median (min; max)	-6,7 (-6,7; -6,7)	-	-6,7 (-6,7; -6,7)
Q1-Q3	-6,7--6,7	-	-6,7--6,7
Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	80,0 (11,55)	86,7 (-)	81,7 (10,00)
Median (min; max)	73,3 (73,3; 93,3)	86,7 (86,7; 86,7)	80,0 (73,3; 93,3)
Q1-Q3	73,3-93,3	86,7-86,7	73,3-90,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	-10,0 (4,71)	-	-10,0 (4,71)
Median (min; max)	-10,0 (-13,3; -6,7)	-	-10,0 (-13,3; -6,7)
Q1-Q3	-13,3--6,7	-	-13,3--6,7
Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	80,0 (9,43)	93,3 (-)	84,4 (10,18)
Median (min; max)	80,0 (73,3; 86,7)	93,3 (93,3; 93,3)	86,7 (73,3; 93,3)
Q1-Q3	73,3-86,7	93,3-93,3	73,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	-3,3 (4,71)	-	-3,3 (4,71)
Median (min; max)	-3,3 (-6,7; 0,0)	-	-3,3 (-6,7; 0,0)
Q1-Q3	-6,7-0,0	-	-6,7-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	76,7 (14,14)	100,0 (-)	84,4 (16,78)
Median (min; max)	76,7 (66,7; 86,7)	100,0 (100,0; 100,0)	86,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-86,7	100,0-100,0	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	-6,7 (9,43)	-	-6,7 (9,43)
Median (min; max)	-6,7 (-13,3; 0,0)	-	-6,7 (-13,3; 0,0)
Q1-Q3	-13,3-0,0	-	-13,3-0,0
Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (2)	1 (0)	2 (2)
Mittelwert (SD)	66,7 (-)	100,0 (-)	83,3 (23,57)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)	100,0 (100,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-66,7	100,0-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (2)	0 (1)	1 (3)
Mittelwert (SD)	-13,3 (-)	-	-13,3 (-)
Median (min; max)	-13,3 (-13,3; -13,3)	-	-13,3 (-13,3; -13,3)
Q1-Q3	-13,3--13,3	-	-13,3--13,3
Woche 129			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	76,7 (4,71)	53,3 (-)	68,9 (13,88)
Median (min; max)	76,7 (73,3; 80,0)	53,3 (53,3; 53,3)	73,3 (53,3; 80,0)
Q1-Q3	73,3-80,0	53,3-53,3	53,3-80,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 129			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	-6,7 (0,00)	-	-6,7 (0,00)
Median (min; max)	-6,7 (-6,7; -6,7)	-	-6,7 (-6,7; -6,7)
Q1-Q3	-6,7--6,7	-	-6,7--6,7
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	73,3 (-)	-	73,3 (-)
Median (min; max)	73,3 (73,3; 73,3)	-	73,3 (73,3; 73,3)
Q1-Q3	73,3-73,3	-	73,3-73,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-6,7 (-)	-	-6,7 (-)
Median (min; max)	-6,7 (-6,7; -6,7)	-	-6,7 (-6,7; -6,7)
Q1-Q3	-6,7--6,7	-	-6,7--6,7
Woche 137			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 137			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Woche 141			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (0)	-	1 (0)
Mittelwert (SD)	93,3 (-)	-	93,3 (-)
Median (min; max)	93,3 (93,3; 93,3)	-	93,3 (93,3; 93,3)
Q1-Q3	93,3-93,3	-	93,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 141			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (18)	25 (25)	38 (43)
Mittelwert (SD)	72,8 (25,89)	80,0 (20,73)	77,5 (22,54)
Median (min; max)	80,0 (33,3; 100,0)	86,7 (33,3; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	53,3-100,0	66,7-100,0	60,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (18)	21 (29)	34 (47)
Mittelwert (SD)	-7,7 (15,36)	-5,4 (23,06)	-6,3 (20,23)
Median (min; max)	0,0 (-40,0; 13,3)	0,0 (-53,3; 40,0)	0,0 (-53,3; 40,0)
Q1-Q3	-13,3-0,0	-6,7-6,7	-13,3-0,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	9 (16)	15 (30)
Mittelwert (SD)	80,0 (26,67)	84,4 (18,56)	82,7 (21,35)
Median (min; max)	90,0 (33,3; 100,0)	93,3 (46,7; 100,0)	93,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0	73,3-100,0	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (14)	8 (17)	14 (31)
Mittelwert (SD)	-11,1 (18,22)	5,8 (9,04)	-1,4 (15,73)
Median (min; max)	-3,3 (-46,7; 0,0)	3,3 (-6,7; 20,0)	0,0 (-46,7; 20,0)
Q1-Q3	-13,3-0,0	0,0-13,3	-6,7-6,7
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_ilpfsm_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adqsp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 58.1: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala Körperliche Funktion, basierend auf EORTC Item Liste 19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_ilpfp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adqsp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 59: Zusammenfassende Statistik für Gesundheitszustand - PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
PGIS			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	41 (12)	88 (23)
Mittelwert (SD)	1,2 (1,00)	1,1 (0,84)	1,2 (0,93)
Median (min; max)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-2,0	0,0-2,0	0,0-2,0
Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	48 (8)	37 (12)	85 (20)
Mittelwert (SD)	0,7 (0,78)	1,0 (0,88)	0,8 (0,83)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (14)	31 (18)	73 (32)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,83)	-0,2 (0,91)	-0,4 (0,87)
Median (min; max)	0,0 (-3,0; 1,0)	0,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (-3,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	49 (7)	30 (16)	79 (23)
Mittelwert (SD)	0,6 (0,79)	0,7 (0,64)	0,6 (0,74)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (14)	25 (21)	67 (35)
Mittelwert (SD)	-0,7 (1,09)	-0,4 (0,81)	-0,6 (1,00)
Median (min; max)	-1,0 (-3,0; 2,0)	0,0 (-2,0; 2,0)	-1,0 (-3,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (10)	32 (10)	76 (20)
Mittelwert (SD)	0,8 (0,87)	0,7 (0,70)	0,8 (0,80)
Median (min; max)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	38 (16)	25 (17)	63 (33)
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,19)	-0,3 (0,94)	-0,3 (1,09)
Median (min; max)	0,0 (-3,0; 2,0)	0,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (-3,0; 2,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	45 (8)	33 (6)	78 (14)
Mittelwert (SD)	0,6 (0,66)	0,6 (0,78)	0,6 (0,71)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	39 (14)	26 (13)	65 (27)
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,90)	-0,4 (0,86)	-0,6 (0,88)
Median (min; max)	-1,0 (-3,0; 1,0)	0,0 (-2,0; 1,0)	0,0 (-3,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (7)	29 (9)	73 (16)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,61)	0,5 (0,69)	0,4 (0,64)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (14)	24 (14)	61 (28)
Mittelwert (SD)	-0,8 (0,98)	-0,6 (1,14)	-0,7 (1,04)
Median (min; max)	-1,0 (-3,0; 1,0)	-1,0 (-2,0; 2,0)	-1,0 (-3,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,5-0,0	-1,0-0,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (8)	17 (7)	59 (15)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,67)	0,5 (0,62)	0,5 (0,65)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (14)	12 (12)	48 (26)
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,02)	-0,6 (0,79)	-0,6 (0,96)
Median (min; max)	-1,0 (-3,0; 2,0)	0,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-3,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	34 (14)	12 (10)	46 (24)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,56)	0,3 (0,45)	0,4 (0,53)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,5	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (19)	9 (13)	38 (32)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,78)	-1,0 (0,87)	-0,7 (0,81)
Median (min; max)	-1,0 (-2,0; 2,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-2,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (14)	10 (10)	41 (24)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,51)	0,3 (0,48)	0,4 (0,50)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (19)	7 (13)	33 (32)
Mittelwert (SD)	-0,7 (0,79)	-1,1 (1,35)	-0,8 (0,93)
Median (min; max)	-1,0 (-3,0; 0,0)	-1,0 (-3,0; 1,0)	-1,0 (-3,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	0,6 (0,69)	0,2 (0,42)	0,5 (0,66)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	30 (15)	8 (10)	38 (25)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,86)	-1,4 (0,92)	-0,7 (0,94)
Median (min; max)	-0,5 (-3,0; 2,0)	-1,0 (-3,0; 0,0)	-1,0 (-3,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--1,0	-1,0-0,0
Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	10 (4)	38 (20)
Mittelwert (SD)	0,3 (0,48)	0,6 (0,70)	0,4 (0,55)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 1,0)	0,5 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (20)	8 (6)	32 (26)
Mittelwert (SD)	-0,7 (0,86)	-1,0 (0,93)	-0,8 (0,87)
Median (min; max)	-1,0 (-3,0; 1,0)	-1,0 (-2,0; 1,0)	-1,0 (-3,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,5--1,0	-1,0-0,0
Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (18)	9 (4)	35 (22)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,57)	0,7 (0,71)	0,5 (0,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	23 (21)	6 (7)	29 (28)
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,66)	-1,2 (0,75)	-0,7 (0,71)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--1,0	-1,0-0,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	33 (11)	8 (3)	41 (14)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,57)	0,3 (0,46)	0,5 (0,55)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,5	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (15)	7 (4)	36 (19)
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,78)	-1,3 (0,76)	-0,8 (0,81)
Median (min; max)	0,0 (-3,0; 0,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-3,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--1,0	-1,0-0,0
Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	4 (5)	31 (20)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,57)	0,3 (0,50)	0,4 (0,56)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,5	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	25 (17)	4 (5)	29 (22)
Mittelwert (SD)	-0,8 (0,83)	-1,5 (0,58)	-0,9 (0,83)
Median (min; max)	-1,0 (-3,0; 0,0)	-1,5 (-2,0; -1,0)	-1,0 (-3,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--1,0	-1,0-0,0
Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	5 (4)	32 (19)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,49)	0,6 (0,55)	0,4 (0,50)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (16)	4 (5)	30 (21)
Mittelwert (SD)	-0,8 (0,82)	-1,3 (0,50)	-0,8 (0,79)
Median (min; max)	-1,0 (-3,0; 0,0)	-1,0 (-2,0; -1,0)	-1,0 (-3,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,5--1,0	-1,0-0,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (11)	5 (3)	36 (14)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,62)	0,8 (0,84)	0,5 (0,65)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	5 (3)	32 (18)
Mittelwert (SD)	-0,7 (0,90)	-0,8 (1,30)	-0,8 (0,95)
Median (min; max)	-1,0 (-3,0; 0,0)	-1,0 (-2,0; 1,0)	-1,0 (-3,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (12)	5 (2)	29 (14)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,59)	0,4 (0,89)	0,4 (0,63)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (16)	5 (2)	25 (18)
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,88)	-1,2 (1,30)	-0,7 (0,98)
Median (min; max)	-0,5 (-3,0; 1,0)	-2,0 (-2,0; 1,0)	-1,0 (-3,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--1,0	-1,0-0,0
Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	5 (2)	29 (12)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,58)	0,6 (0,89)	0,4 (0,63)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	19 (15)	5 (2)	24 (17)
Mittelwert (SD)	-0,7 (0,75)	-1,0 (1,22)	-0,8 (0,85)
Median (min; max)	-1,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-2,0; 1,0)	-1,0 (-2,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0--1,0	-1,0-0,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (12)	4 (2)	24 (14)
Mittelwert (SD)	0,6 (0,68)	0,5 (0,58)	0,6 (0,65)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 2,0)	0,5 (0,0; 1,0)	0,5 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	17 (15)	3 (3)	20 (18)
Mittelwert (SD)	-0,7 (0,92)	-1,0 (1,00)	-0,8 (0,91)
Median (min; max)	-1,0 (-3,0; 1,0)	-1,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-3,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-2,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 77			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	16 (9)	4 (2)	20 (11)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,63)	0,8 (0,50)	0,5 (0,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,5-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	14 (11)	2 (4)	16 (15)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,76)	-0,5 (0,71)	-0,5 (0,73)
Median (min; max)	-0,5 (-2,0; 1,0)	-0,5 (-1,0; 0,0)	-0,5 (-2,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (4)	3 (2)	15 (6)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,67)	1,0 (0,00)	0,6 (0,63)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	1,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (5)	2 (3)	13 (8)
Mittelwert (SD)	-0,4 (1,03)	0,0 (0,00)	-0,3 (0,95)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-2,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	0,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	0,7 (0,95)	0,8 (0,50)	0,7 (0,83)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,5 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-2,0	0,5-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (7)	3 (2)	11 (9)
Mittelwert (SD)	-0,3 (1,16)	-0,3 (0,58)	-0,3 (1,01)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (-1,0; 0,0)	0,0 (-2,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-1,0-0,0	-1,0-0,0
Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (3)	2 (1)	13 (4)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,52)	1,5 (0,71)	0,6 (0,65)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 1,0)	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	1,0-2,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (5)	1 (2)	10 (7)
Mittelwert (SD)	-0,4 (0,73)	1,0 (-)	-0,3 (0,82)
Median (min; max)	-1,0 (-1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	-0,5 (-1,0; 1,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-1,0-0,0	1,0-1,0	-1,0-0,0
Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (3)	1 (0)	10 (3)
Mittelwert (SD)	0,7 (0,87)	0,0 (-)	0,6 (0,84)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (4)	0 (1)	8 (5)
Mittelwert (SD)	-0,4 (0,52)	-	-0,4 (0,52)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 0,0)	-	0,0 (-1,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-	-1,0-0,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (2)	0 (1)	8 (3)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,76)	-	0,5 (0,76)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	-	0,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	-	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-0,3 (0,76)	-	-0,3 (0,76)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 1,0)	-	0,0 (-1,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-	-1,0-0,0
Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (1)	1 (0)	9 (1)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,53)	0,0 (-)	0,4 (0,53)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (2)	0 (1)	7 (3)
Mittelwert (SD)	-0,3 (0,95)	-	-0,3 (0,95)
Median (min; max)	-1,0 (-1,0; 1,0)	-	-1,0 (-1,0; 1,0)
Q1-Q3	-1,0-1,0	-	-1,0-1,0
Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (2)	1 (0)	7 (2)
Mittelwert (SD)	0,8 (0,75)	0,0 (-)	0,7 (0,76)
Median (min; max)	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	5 (3)	0 (1)	5 (4)

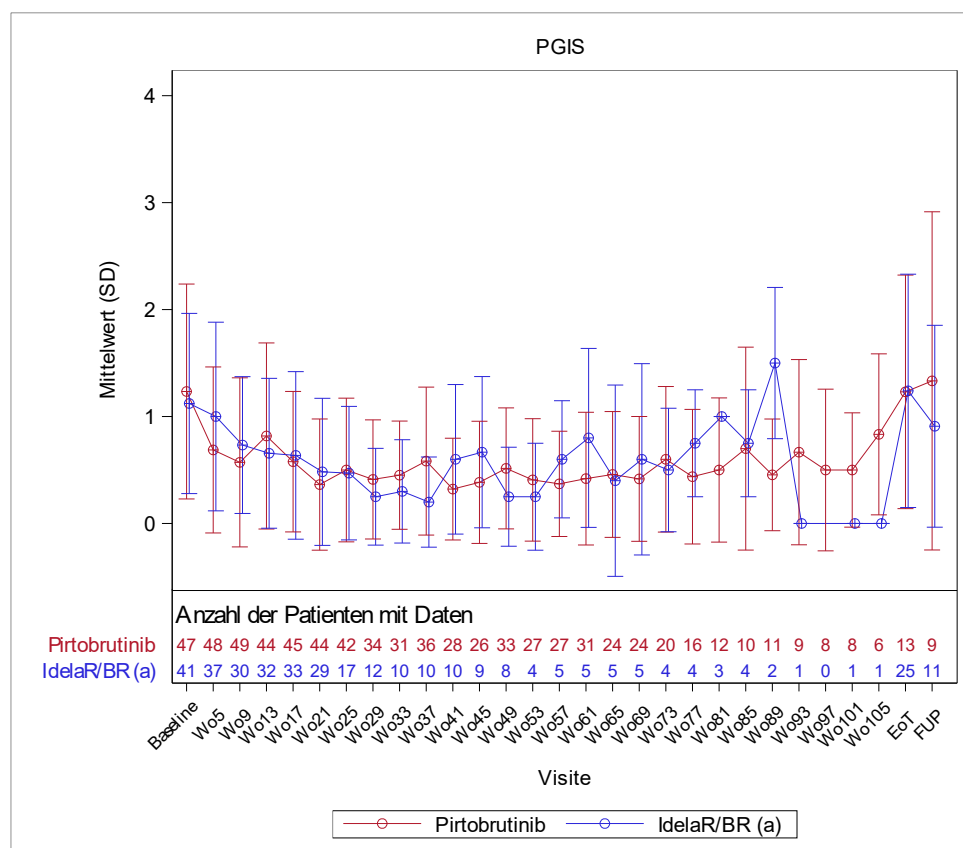
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	-0,4 (0,55)	-	-0,4 (0,55)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 0,0)	-	0,0 (-1,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-	-1,0-0,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	1,0 (1,00)	1,0 (-)	1,0 (0,82)
Median (min; max)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-2,0	1,0-1,0	0,5-1,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	0,5 (2,12)	-	0,5 (2,12)
Median (min; max)	0,5 (-1,0; 2,0)	-	0,5 (-1,0; 2,0)
Q1-Q3	-1,0-2,0	-	-1,0-2,0
Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	0,3 (0,58)	1,0 (-)	0,5 (0,58)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,5 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	1,0-1,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,71)	-	-0,5 (0,71)
Median (min; max)	-0,5 (-1,0; 0,0)	-	-0,5 (-1,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-	-1,0-0,0
Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,71)	0,0 (-)	0,3 (0,58)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	0,0-0,0	0,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,71)	-	-0,5 (0,71)
Median (min; max)	-0,5 (-1,0; 0,0)	-	-0,5 (-1,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-	-1,0-0,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,71)	1,0 (-)	1,3 (0,58)
Median (min; max)	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,71)	-	0,5 (0,71)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 1,0)	-	0,5 (0,0; 1,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	-	0,0-1,0
Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (2)	1 (0)	2 (2)
Mittelwert (SD)	2,0 (-)	0,0 (-)	1,0 (1,41)
Median (min; max)	2,0 (2,0; 2,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	2,0-2,0	0,0-0,0	0,0-2,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (2)	0 (1)	1 (3)
Mittelwert (SD)	0,0 (-)	-	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0	-	0,0-0,0
Woche 129			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	0,5 (0,71)	2,0 (-)	1,0 (1,00)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 1,0)	2,0 (2,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	2,0-2,0	0,0-2,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 129			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,71)	-	-0,5 (0,71)
Median (min; max)	-0,5 (-1,0; 0,0)	-	-0,5 (-1,0; 0,0)
Q1-Q3	-1,0-0,0	-	-1,0-0,0
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	1,0 (-)	-	1,0 (-)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 1,0)	-	1,0 (1,0; 1,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	-	1,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-1,0 (-)	-	-1,0 (-)
Median (min; max)	-1,0 (-1,0; -1,0)	-	-1,0 (-1,0; -1,0)
Q1-Q3	-1,0--1,0	-	-1,0--1,0
Woche 137			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 137			

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Woche 141			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (0)	-	1 (0)
Mittelwert (SD)	1,0 (-)	-	1,0 (-)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 1,0)	-	1,0 (1,0; 1,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	-	1,0-1,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 141			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (18)	25 (25)	38 (43)
Mittelwert (SD)	1,2 (1,09)	1,2 (1,09)	1,2 (1,08)
Median (min; max)	1,0 (0,0; 4,0)	1,0 (0,0; 4,0)	1,0 (0,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (18)	19 (31)	32 (49)
Mittelwert (SD)	0,0 (1,29)	0,3 (1,28)	0,2 (1,27)
Median (min; max)	0,0 (-2,0; 2,0)	0,0 (-2,0; 4,0)	0,0 (-2,0; 4,0)
Q1-Q3	-1,0-1,0	0,0-1,0	-1,0-1,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (11)	11 (14)	20 (25)
Mittelwert (SD)	1,3 (1,58)	0,9 (0,94)	1,1 (1,25)
Median (min; max)	1,0 (0,0; 4,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 4,0)
Q1-Q3	0,0-3,0	0,0-1,0	0,0-1,5
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (11)	9 (16)	18 (27)
Mittelwert (SD)	0,2 (0,97)	0,0 (0,87)	0,1 (0,90)
Median (min; max)	0,0 (-1,0; 2,0)	0,0 (-1,0; 1,0)	0,0 (-1,0; 2,0)
Q1-Q3	0,0-1,0	-1,0-1,0	-1,0-1,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_pgissm_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adecogp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 59.1: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustand - PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up
Visite; PGIS: Patient's Global Impression of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;
Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_pgislp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adecogp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 60: Zusammenfassende Statistik für Gesundheitszustand - PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
PGIC			
Woche 5			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	46 (10)	35 (14)	81 (24)
Mittelwert (SD)	1,8 (0,85)	2,1 (0,95)	1,9 (0,90)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-3,0	1,0-3,0
Woche 9			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (9)	30 (16)	77 (25)
Mittelwert (SD)	1,7 (0,81)	2,1 (0,99)	1,8 (0,91)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-3,0	1,0-3,0
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	43 (11)	32 (10)	75 (21)
Mittelwert (SD)	1,8 (0,84)	2,0 (0,90)	1,9 (0,87)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-3,0	1,0-3,0
Woche 17			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	45 (8)	33 (6)	78 (14)
Mittelwert (SD)	1,6 (0,83)	1,8 (0,87)	1,7 (0,85)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 4,0)	1,5 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 21			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	44 (7)	29 (9)	73 (16)
Mittelwert (SD)	1,6 (0,82)	1,9 (0,96)	1,7 (0,89)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-3,0	1,0-3,0
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	40 (10)	16 (8)	56 (18)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,72)	1,6 (0,81)	1,5 (0,74)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 29			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	34 (14)	12 (10)	46 (24)
Mittelwert (SD)	1,6 (0,78)	1,7 (0,89)	1,6 (0,80)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,5	1,0-2,0
Woche 33			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (14)	10 (10)	41 (24)
Mittelwert (SD)	1,4 (0,72)	1,7 (1,06)	1,5 (0,81)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	36 (9)	10 (8)	46 (17)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,77)	1,4 (0,70)	1,5 (0,75)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 41			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	28 (16)	10 (4)	38 (20)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,52)	1,7 (1,06)	1,4 (0,71)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 45			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	26 (18)	9 (4)	35 (22)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,55)	1,6 (1,01)	1,4 (0,69)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	33 (11)	8 (3)	41 (14)
Mittelwert (SD)	1,4 (0,66)	1,3 (0,46)	1,4 (0,62)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,5	1,0-2,0
Woche 53			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	4 (5)	31 (20)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,55)	1,3 (0,50)	1,3 (0,54)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,5	1,0-2,0
Woche 57			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	5 (4)	32 (19)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,53)	1,2 (0,45)	1,3 (0,51)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	1,0-1,0	1,0-1,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (11)	5 (3)	36 (14)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,60)	1,4 (0,55)	1,3 (0,59)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 65			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (12)	5 (2)	29 (14)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,64)	1,4 (0,55)	1,3 (0,61)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-1,5	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 69			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	24 (10)	5 (2)	29 (12)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,72)	1,4 (0,55)	1,4 (0,69)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-2,0	1,0-2,0
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (12)	4 (2)	24 (14)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,76)	1,3 (0,50)	1,4 (0,72)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,5	1,0-2,0
Woche 77			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	16 (9)	4 (2)	20 (11)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,70)	1,8 (0,96)	1,4 (0,75)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,5 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	1,0-2,5	1,0-1,5
Woche 81			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	12 (4)	3 (2)	15 (6)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,65)	1,0 (0,00)	1,3 (0,59)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-1,5	1,0-1,0	1,0-1,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	10 (5)	4 (1)	14 (6)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,85)	1,3 (0,50)	1,4 (0,76)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,5	1,0-2,0
Woche 89			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	11 (3)	2 (1)	13 (4)
Mittelwert (SD)	1,4 (0,67)	2,5 (2,12)	1,5 (0,97)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	2,5 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-4,0	1,0-2,0

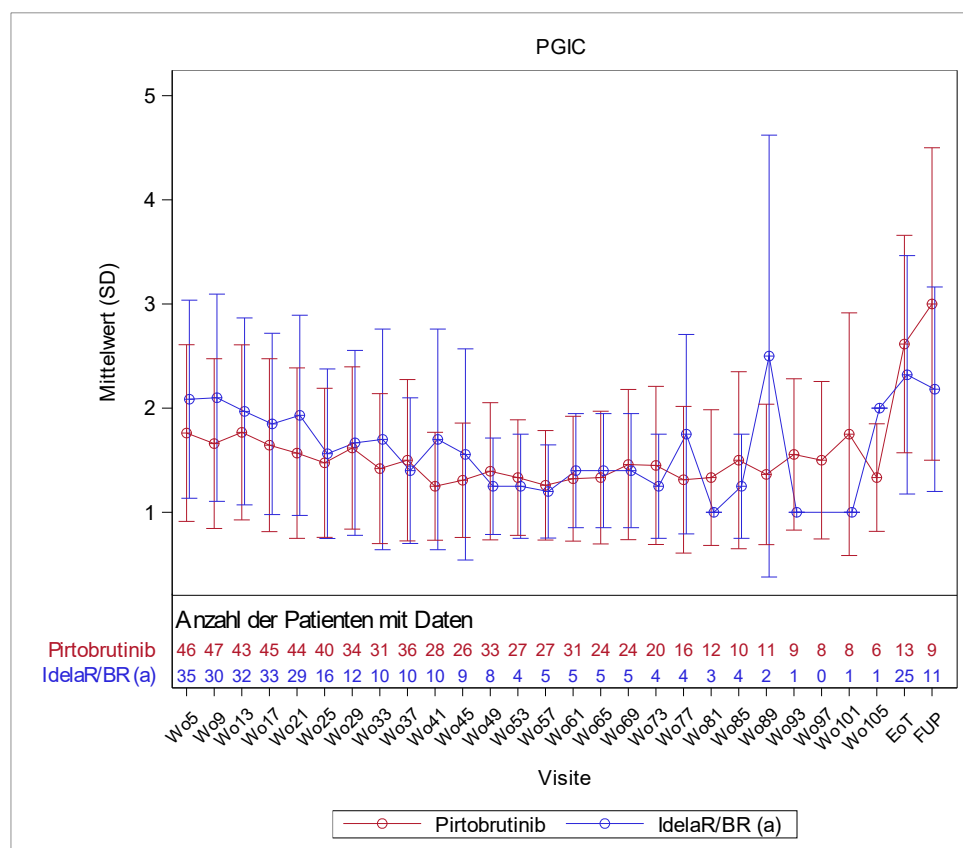
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Woche 93			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (3)	1 (0)	10 (3)
Mittelwert (SD)	1,6 (0,73)	1,0 (-)	1,5 (0,71)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (2)	0 (1)	8 (3)
Mittelwert (SD)	1,5 (0,76)	-	1,5 (0,76)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	-	1,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	-	1,0-2,0
Woche 101			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (1)	1 (0)	9 (1)
Mittelwert (SD)	1,8 (1,16)	1,0 (-)	1,7 (1,12)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 4,0)
Q1-Q3	1,0-2,5	1,0-1,0	1,0-2,0
Woche 105			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	6 (2)	1 (0)	7 (2)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,52)	2,0 (-)	1,4 (0,53)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	2,0-2,0	1,0-2,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	1,7 (1,15)	2,0 (-)	1,8 (0,96)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (2,0; 2,0)	1,5 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-3,0	2,0-2,0	1,0-2,5
Woche 113			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	1,3 (0,58)	2,0 (-)	1,5 (0,58)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	1,5 (1,0; 2,0)
Q1-Q3	1,0-2,0	2,0-2,0	1,0-2,0
Woche 117			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	1,0 (0,00)	1,0 (-)	1,0 (0,00)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	1,0-1,0	1,0-1,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	2,0 (1,41)	2,0 (-)	2,0 (1,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-3,0	2,0-2,0	1,0-3,0
Woche 125			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (2)	1 (0)	2 (2)
Mittelwert (SD)	1,0 (-)	3,0 (-)	2,0 (1,41)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 1,0)	3,0 (3,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	3,0-3,0	1,0-3,0
Woche 129			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	1,0 (0,00)	2,0 (-)	1,3 (0,58)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 1,0)	2,0 (2,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	2,0-2,0	1,0-2,0
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	1,0 (-)	-	1,0 (-)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 1,0)	-	1,0 (1,0; 1,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	-	1,0-1,0
Woche 137			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Woche 141			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (0)	-	1 (0)
Mittelwert (SD)	1,0 (-)	-	1,0 (-)
Median (min; max)	1,0 (1,0; 1,0)	-	1,0 (1,0; 1,0)
Q1-Q3	1,0-1,0	-	1,0-1,0
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	13 (18)	25 (25)	38 (43)
Mittelwert (SD)	2,6 (1,04)	2,3 (1,14)	2,4 (1,11)
Median (min; max)	3,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 5,0)	2,0 (1,0; 5,0)
Q1-Q3	2,0-3,0	1,0-3,0	2,0-3,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (11)	11 (14)	20 (25)
Mittelwert (SD)	3,0 (1,50)	2,2 (0,98)	2,6 (1,28)
Median (min; max)	3,0 (1,0; 5,0)	3,0 (1,0; 3,0)	3,0 (1,0; 5,0)
Q1-Q3	2,0-4,0	1,0-3,0	1,0-3,0

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PGIC: Patient Global Impression of Change; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_pgicsm_itta.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvis, adecogp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 60.1: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustand - PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; FUP: Safety Follow-up Visite; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_pgiclp_itta.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adecogp1
03DEC2024 / 07:58

Tabelle 61: Zusammenfassende Statistik für Gesundheitszustand - EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
EQ-5D VAS			
Baseline^b			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	47 (11)	41 (12)	88 (23)
Mittelwert (SD)	68,8 (20,67)	66,6 (16,72)	67,8 (18,86)
Median (min; max)	73,0 (17,0; 100,0)	67,0 (18,0; 96,0)	69,5 (17,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-86,0	54,0-80,0	52,5-83,5
Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	42 (12)	28 (14)	70 (26)
Mittelwert (SD)	80,7 (12,52)	70,7 (15,25)	76,7 (14,44)
Median (min; max)	82,0 (41,0; 100,0)	71,0 (33,0; 95,0)	80,0 (33,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-89,0	59,5-83,5	70,0-87,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 13			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	37 (17)	23 (19)	60 (36)
Mittelwert (SD)	8,7 (18,62)	0,5 (12,46)	5,6 (16,90)
Median (min; max)	3,0 (-20,0; 66,0)	1,0 (-30,0; 28,0)	1,0 (-30,0; 66,0)
Q1-Q3	-2,0-15,0	-7,0-5,0	-5,0-11,5
Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	39 (11)	15 (9)	54 (20)
Mittelwert (SD)	80,2 (15,20)	70,1 (20,85)	77,4 (17,36)
Median (min; max)	85,0 (41,0; 100,0)	75,0 (19,0; 96,0)	81,5 (19,0; 100,0)
Q1-Q3	70,0-91,0	57,0-85,0	70,0-90,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 25			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	34 (16)	11 (13)	45 (29)
Mittelwert (SD)	7,7 (16,25)	2,1 (27,63)	6,3 (19,43)
Median (min; max)	7,5 (-33,0; 43,0)	7,0 (-71,0; 30,0)	7,0 (-71,0; 43,0)
Q1-Q3	-5,0-20,0	-5,0-19,0	-5,0-19,0
Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	34 (11)	9 (9)	43 (20)
Mittelwert (SD)	80,1 (16,01)	77,0 (7,86)	79,5 (14,66)
Median (min; max)	82,5 (40,0; 100,0)	80,0 (60,0; 87,0)	80,0 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	70,0-95,0	75,0-80,0	70,0-94,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 37			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	29 (16)	7 (11)	36 (27)
Mittelwert (SD)	5,0 (14,98)	8,0 (8,37)	5,6 (13,89)
Median (min; max)	6,0 (-21,0; 46,0)	5,0 (1,0; 25,0)	6,0 (-21,0; 46,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Q1-Q3	-6,0-9,0	1,0-10,0	-2,5-10,0
Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (13)	7 (4)	38 (17)
Mittelwert (SD)	79,3 (15,35)	78,0 (13,34)	79,1 (14,84)
Median (min; max)	83,0 (50,0; 100,0)	72,0 (63,0; 100,0)	81,5 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	67,0-94,0	69,0-91,0	69,0-91,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 49			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (17)	6 (5)	33 (22)
Mittelwert (SD)	6,7 (15,64)	7,0 (10,24)	6,7 (14,66)
Median (min; max)	6,0 (-19,0; 39,0)	3,0 (-1,0; 26,0)	5,0 (-19,0; 39,0)
Q1-Q3	-5,0-10,0	0,0-11,0	-2,0-10,0
Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	31 (11)	5 (3)	36 (14)
Mittelwert (SD)	78,3 (16,18)	66,8 (13,41)	76,7 (16,16)
Median (min; max)	82,0 (47,0; 100,0)	70,0 (49,0; 83,0)	82,0 (47,0; 100,0)
Q1-Q3	62,0-91,0	58,0-74,0	62,0-90,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 61			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	27 (15)	5 (3)	32 (18)
Mittelwert (SD)	5,1 (14,90)	0,0 (18,18)	4,3 (15,25)
Median (min; max)	4,0 (-21,0; 43,0)	4,0 (-30,0; 18,0)	4,0 (-30,0; 43,0)
Q1-Q3	-1,0-10,0	-1,0-9,0	-1,0-9,5
Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	20 (12)	4 (2)	24 (14)
Mittelwert (SD)	74,5 (23,32)	70,8 (10,14)	73,8 (21,56)
Median (min; max)	83,5 (15,0; 100,0)	71,0 (61,0; 80,0)	79,5 (15,0; 100,0)
Q1-Q3	57,0-93,5	62,0-79,5	61,5-91,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 73			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	17 (15)	3 (3)	20 (18)
Mittelwert (SD)	-0,1 (25,89)	1,3 (1,15)	0,1 (23,77)
Median (min; max)	0,0 (-71,0; 46,0)	2,0 (0,0; 2,0)	0,5 (-71,0; 46,0)
Q1-Q3	-10,0-7,0	0,0-2,0	-8,0-7,0
Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (6)	4 (1)	13 (7)
Mittelwert (SD)	75,4 (24,53)	75,5 (6,45)	75,5 (20,29)
Median (min; max)	83,0 (37,0; 100,0)	78,0 (66,0; 80,0)	80,0 (37,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-94,0	71,5-79,5	66,0-94,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 85			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	8 (7)	3 (2)	11 (9)

Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Mittelwert (SD)	5,1 (18,28)	4,3 (12,74)	4,9 (16,32)
Median (min; max)	2,5 (-10,0; 47,0)	-2,0 (-4,0; 19,0)	0,0 (-10,0; 47,0)
Q1-Q3	-7,5-7,0	-4,0-19,0	-6,0-7,0
Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	75,7 (18,16)	-	75,7 (18,16)
Median (min; max)	79,0 (40,0; 93,0)	-	79,0 (40,0; 93,0)
Q1-Q3	67,0-92,0	-	67,0-92,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 97			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (3)	0 (1)	7 (4)
Mittelwert (SD)	-0,3 (12,62)	-	-0,3 (12,62)
Median (min; max)	2,0 (-15,0; 20,0)	-	2,0 (-15,0; 20,0)
Q1-Q3	-11,0-7,0	-	-11,0-7,0
Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	3 (1)	1 (0)	4 (1)
Mittelwert (SD)	73,3 (13,32)	91,0 (-)	77,8 (14,01)
Median (min; max)	80,0 (58,0; 82,0)	91,0 (91,0; 91,0)	81,0 (58,0; 91,0)
Q1-Q3	58,0-82,0	91,0-91,0	69,0-86,5
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 109			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (2)	0 (1)	2 (3)
Mittelwert (SD)	-1,0 (11,31)	-	-1,0 (11,31)
Median (min; max)	-1,0 (-9,0; 7,0)	-	-1,0 (-9,0; 7,0)
Q1-Q3	-9,0-7,0	-	-9,0-7,0
Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	1 (0)	3 (1)
Mittelwert (SD)	56,5 (26,16)	83,0 (-)	65,3 (24,01)
Median (min; max)	56,5 (38,0; 75,0)	83,0 (83,0; 83,0)	75,0 (38,0; 83,0)
Q1-Q3	38,0-75,0	83,0-83,0	38,0-83,0
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 121			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	2 (1)	0 (1)	2 (2)
Mittelwert (SD)	-14,5 (2,12)	-	-14,5 (2,12)
Median (min; max)	-14,5 (-16,0; -13,0)	-	-14,5 (-16,0; -13,0)
Q1-Q3	-16,0--13,0	-	-16,0--13,0
Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	43,0 (-)	-	43,0 (-)
Median (min; max)	43,0 (43,0; 43,0)	-	43,0 (43,0; 43,0)
Q1-Q3	43,0-43,0	-	43,0-43,0

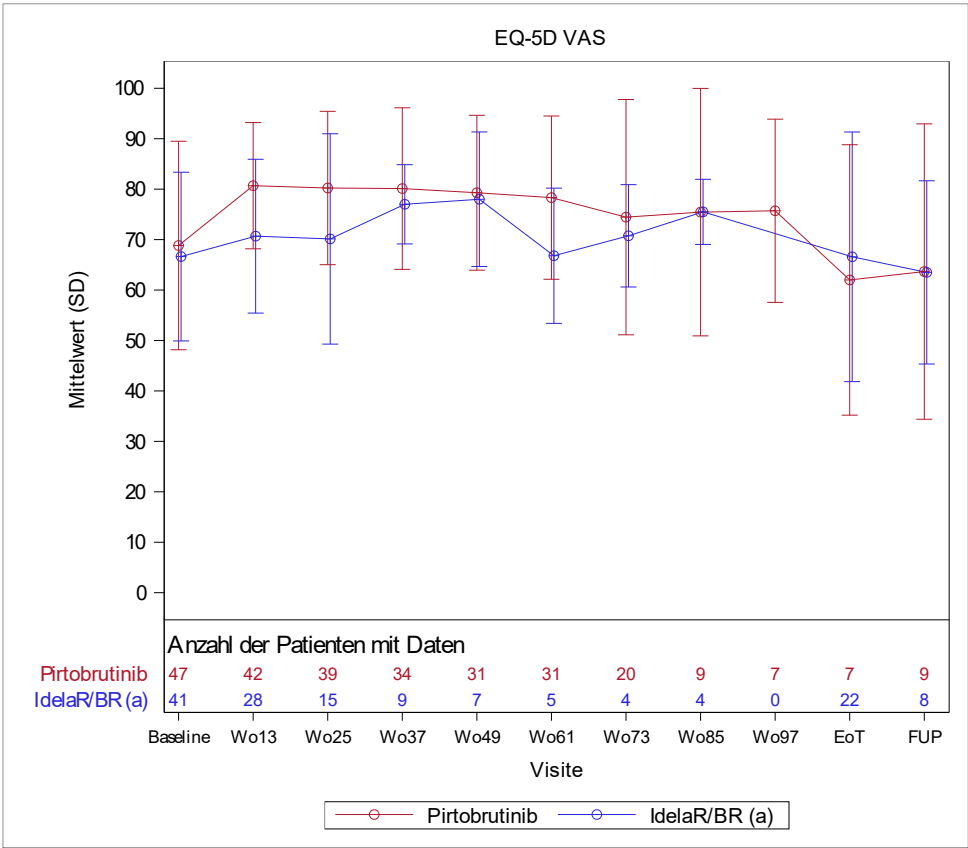
Endpunkt Visite Merkmal	Pirtobrutinib (N=59)	Therapie nach Ermessen des Prüfarztes ^a (N=57)	Gesamt (N=116)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 133			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	1 (1)	-	1 (1)
Mittelwert (SD)	-8,0 (-)	-	-8,0 (-)
Median (min; max)	-8,0 (-8,0; -8,0)	-	-8,0 (-8,0; -8,0)
Q1-Q3	-8,0--8,0	-	-8,0--8,0
Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Veränderung gegenüber Baseline, Woche 145			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	0 (1)	-	0 (1)
Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (24)	22 (28)	29 (52)
Mittelwert (SD)	62,0 (26,81)	66,6 (24,75)	65,5 (24,85)
Median (min; max)	67,0 (14,0; 90,0)	77,5 (18,0; 96,0)	71,0 (14,0; 96,0)
Q1-Q3	40,0-87,0	50,0-88,0	50,0-87,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	7 (24)	16 (34)	23 (58)
Mittelwert (SD)	-4,6 (32,50)	-7,1 (14,18)	-6,3 (20,65)
Median (min; max)	-1,0 (-49,0; 54,0)	-3,5 (-53,0; 7,0)	-3,0 (-53,0; 54,0)
Q1-Q3	-30,0-5,0	-10,5-1,5	-15,0-4,0
Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (11)	8 (17)	17 (28)
Mittelwert (SD)	63,7 (29,28)	63,5 (18,17)	63,6 (23,94)
Median (min; max)	80,0 (11,0; 93,0)	69,0 (32,0; 84,0)	70,0 (11,0; 93,0)
Q1-Q3	39,0-84,0	50,0-77,0	48,0-84,0
Veränderung gegenüber Baseline, Safety Follow-up			
Anzahl der Patienten, n (fehlend)	9 (11)	6 (19)	15 (30)
Mittelwert (SD)	-7,8 (23,11)	-9,8 (14,19)	-8,6 (19,45)
Median (min; max)	1,0 (-50,0; 19,0)	-13,0 (-21,0; 18,0)	-12,0 (-50,0; 19,0)
Q1-Q3	-15,0-8,0	-19,0--11,0	-19,0-8,0
Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set. Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Daten; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala. a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab. b: Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten. Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_qol_sm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_vassm_itta.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqsvs, adeq5dp1
03DEC2024 / 07:56

Abbildung 61.1: Zeitlicher Verlauf der Gesundheitszustand - EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie CLL-321, Erwachsene nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor (Population A)



Datenschnitt: 29. August 2024; ITT Analysis Set.

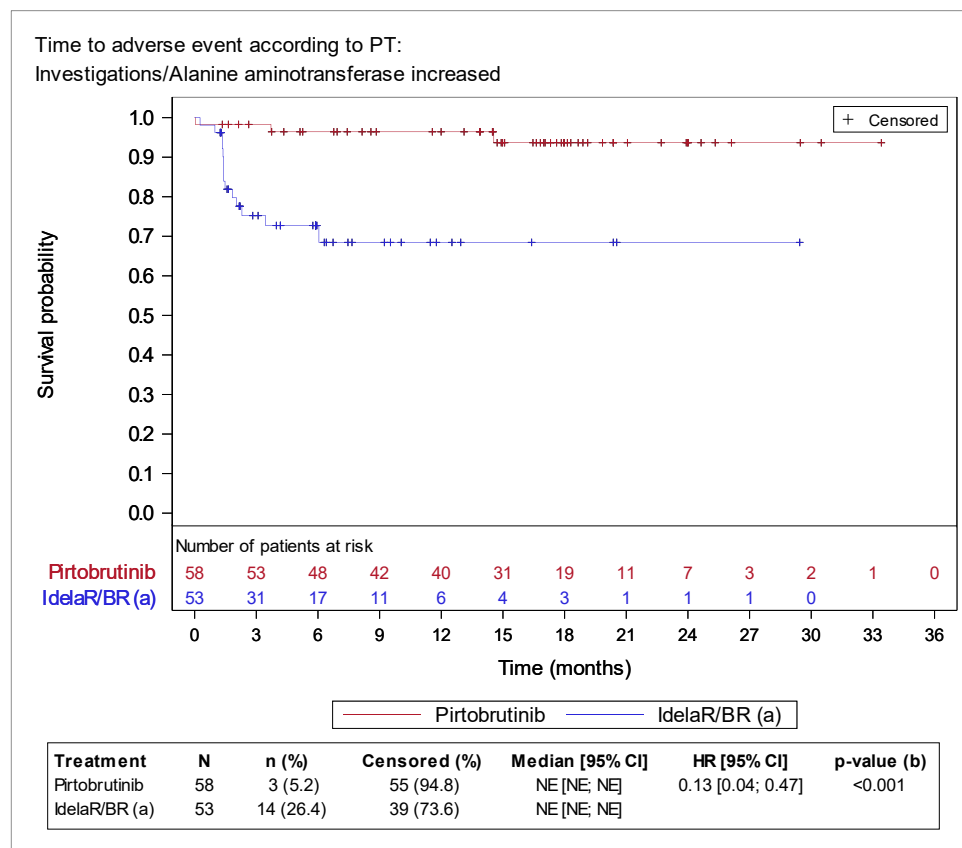
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FUP: Safety Follow-up Visite; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; Wo: Woche.

a: unter Auswahl von Idelalisib + Rituximab und Bendamustin + Rituximab.

Baseline ist definiert als die Beobachtung im Zeitfenster innerhalb von 7 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung und ist somit fehlend für die Patienten mit der ersten Beobachtung nach dem Tag 8 der Woche 1, sowie für die nicht behandelten Patienten.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-ups. Nur die Visiten mit ausreichender Anzahl der Patienten werden in der Abbildung berücksichtigt.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_qol_lp_cutaug24.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_vaslp_itta.rtf
Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adqvis, adeq5dp1
03DEC2024 / 07:58

Figure 200: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Investigations/Alanine aminotransferase increased - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

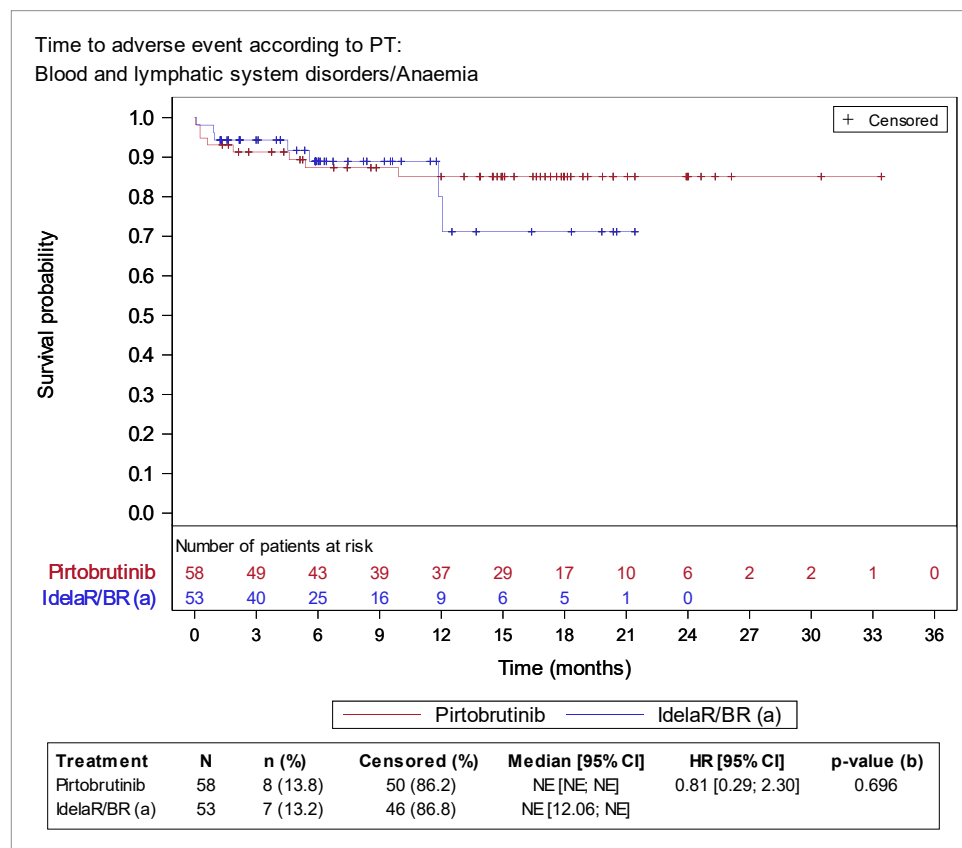
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa001_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 201: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Anaemia - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

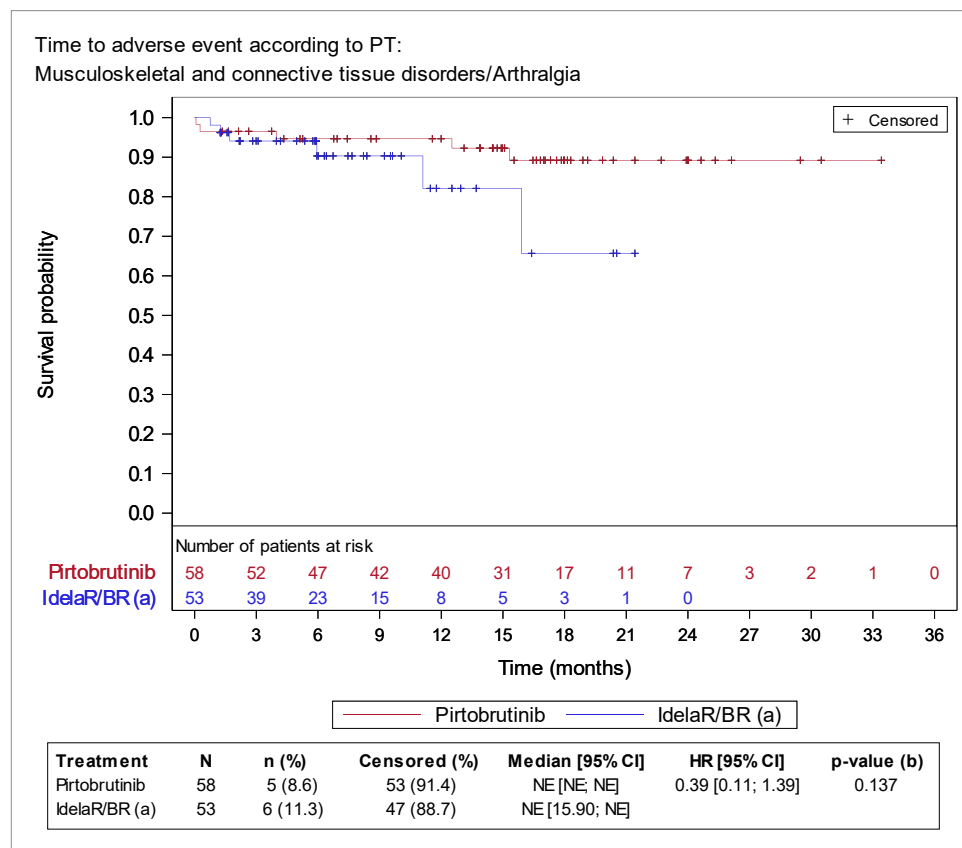
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa002_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 202: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Musculoskeletal and connective tissue disorders/Arthralgia - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

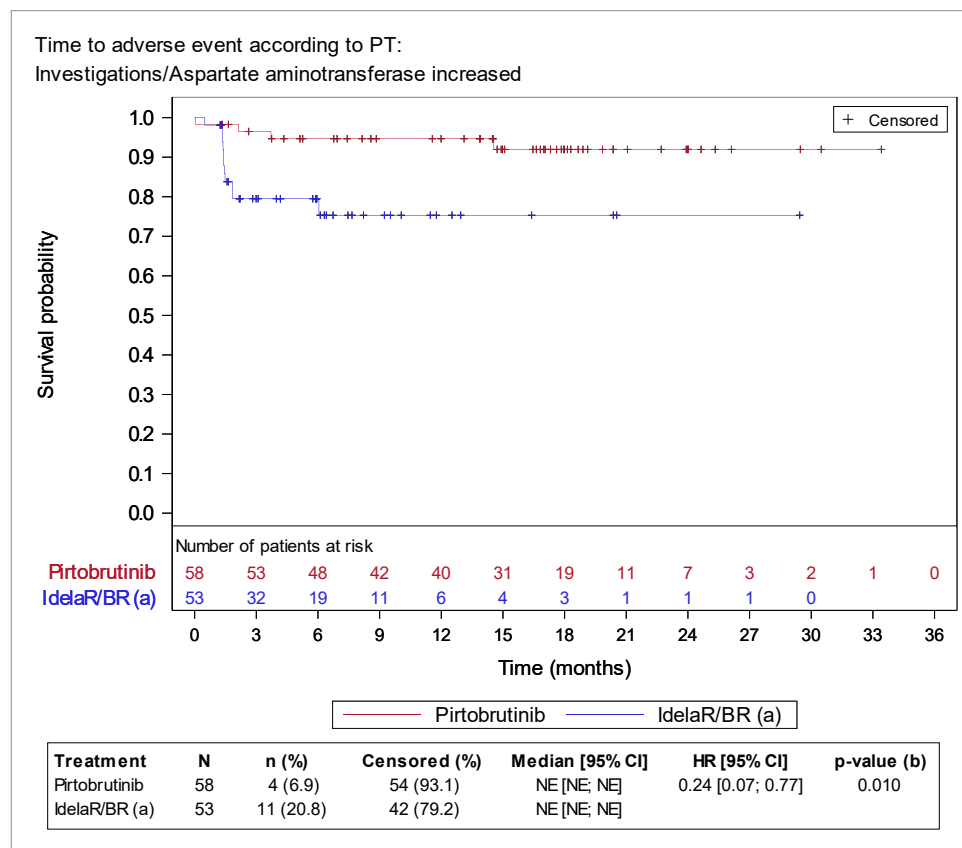
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa003_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 203: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT:
Investigations/Aspartate aminotransferase increased - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

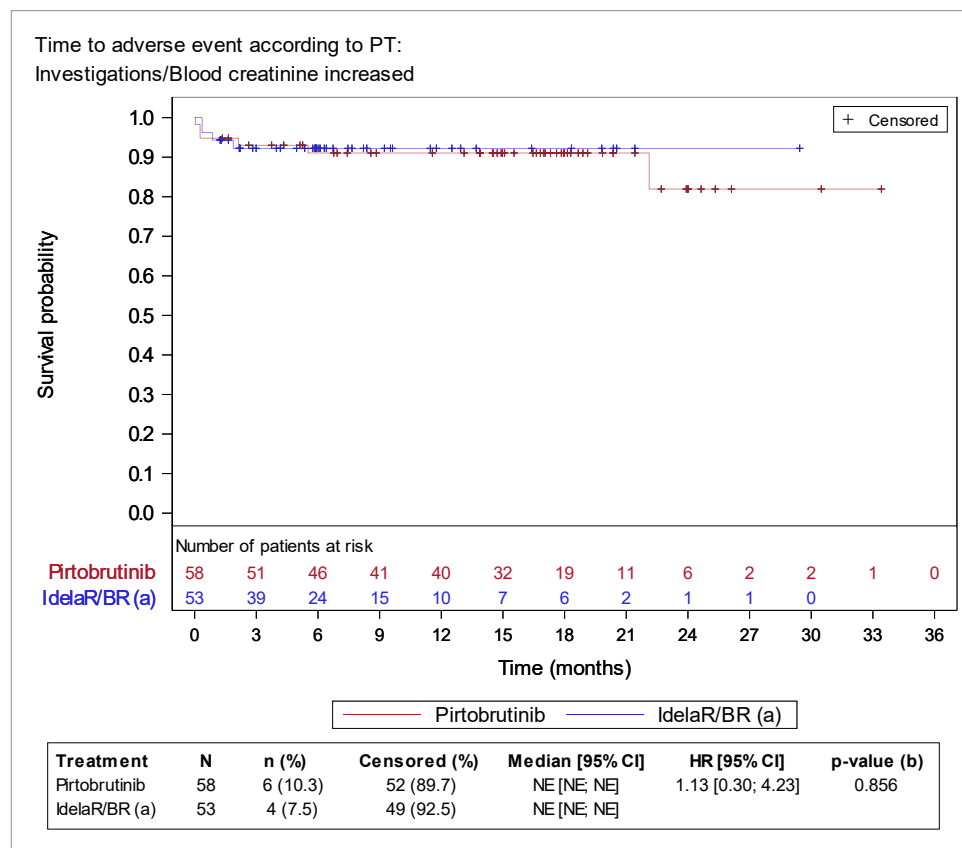
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa004_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 204: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Investigations/Blood creatinine increased - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

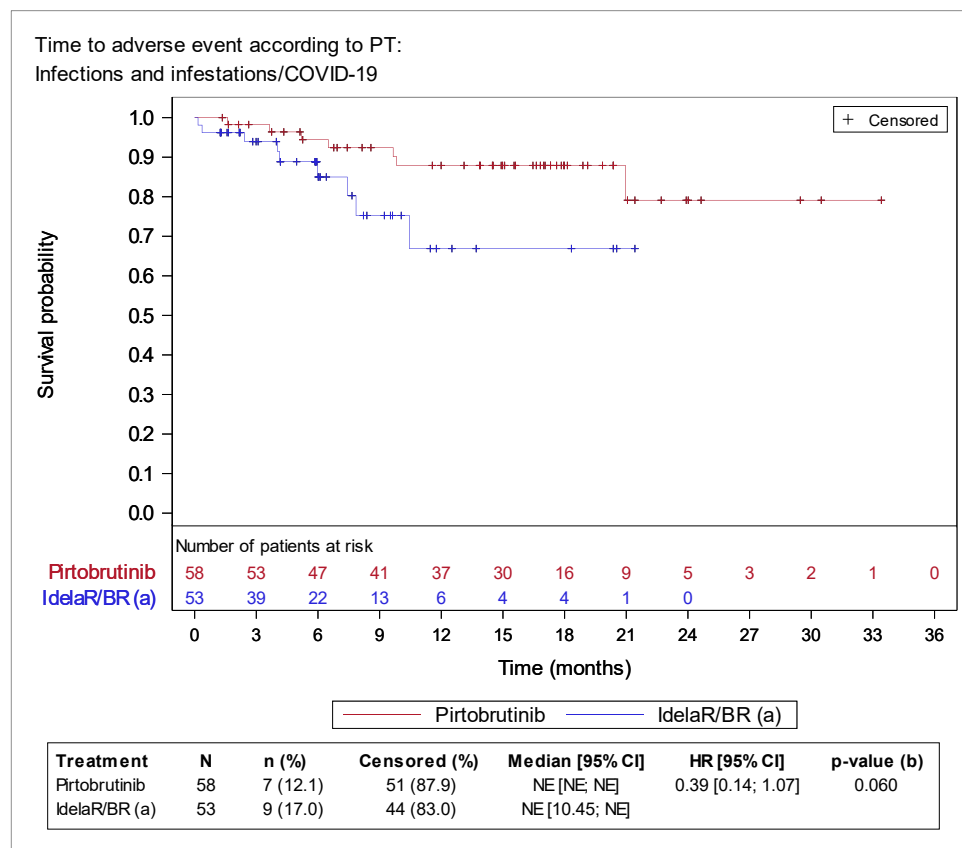
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa005_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 205: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Infections and infestations/COVID-19 - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

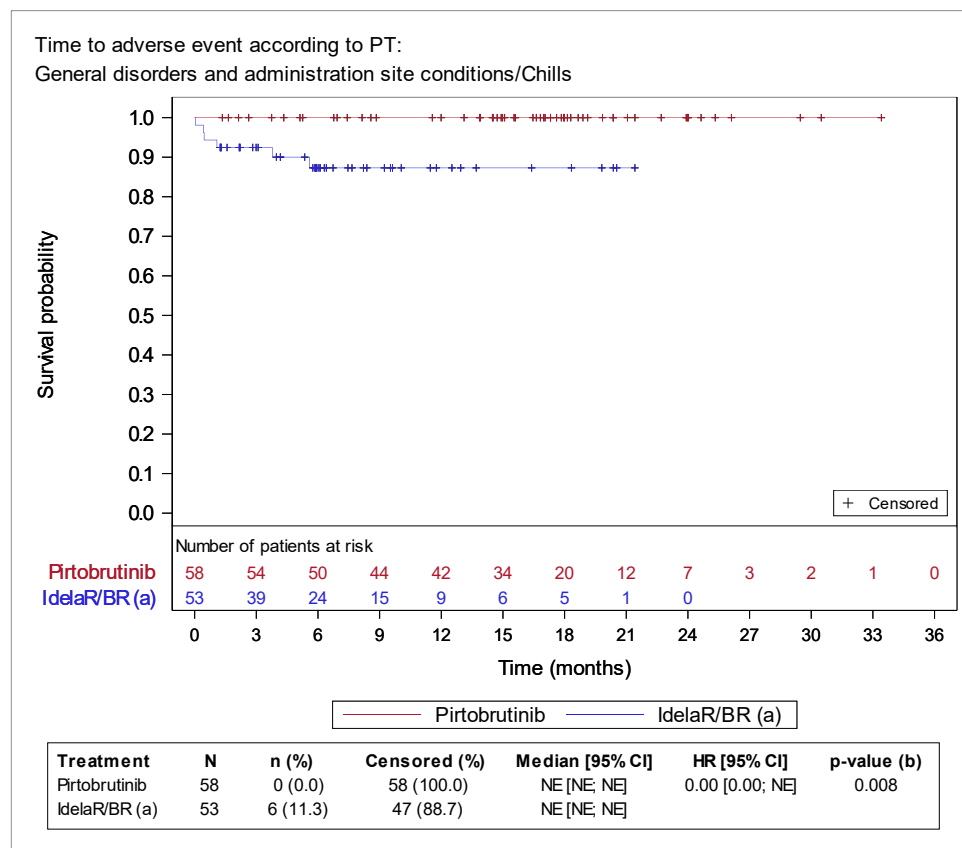
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa006_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 206: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Chills - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

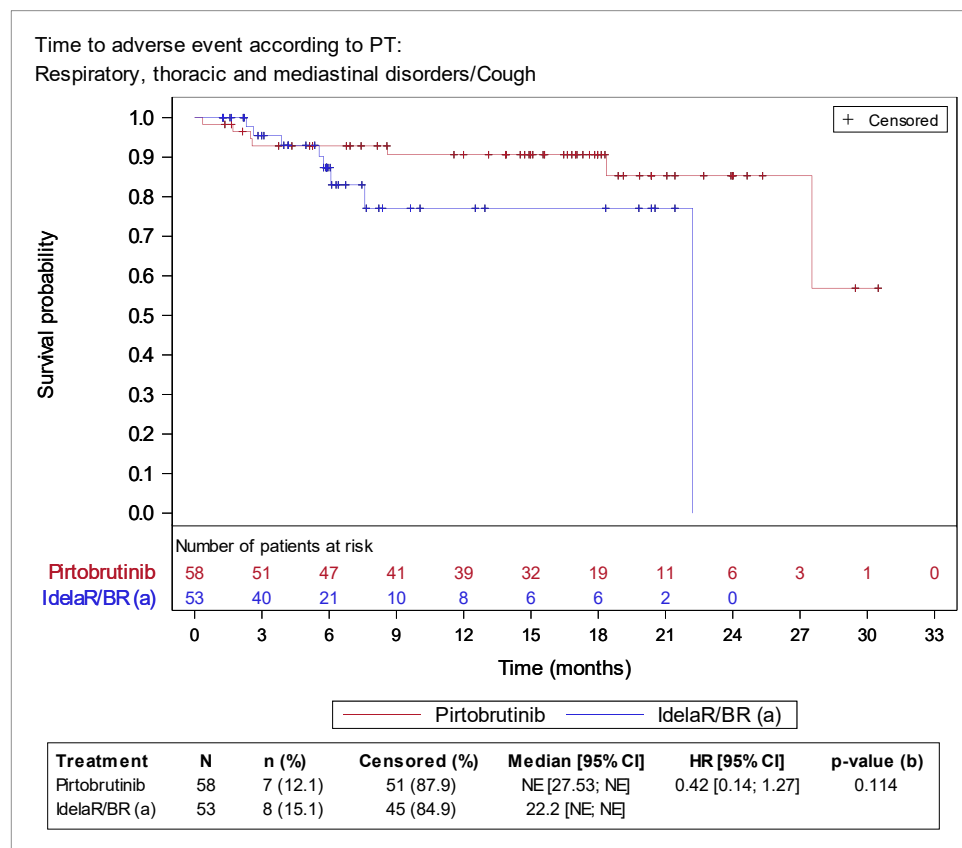
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa007_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 207: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/Cough - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

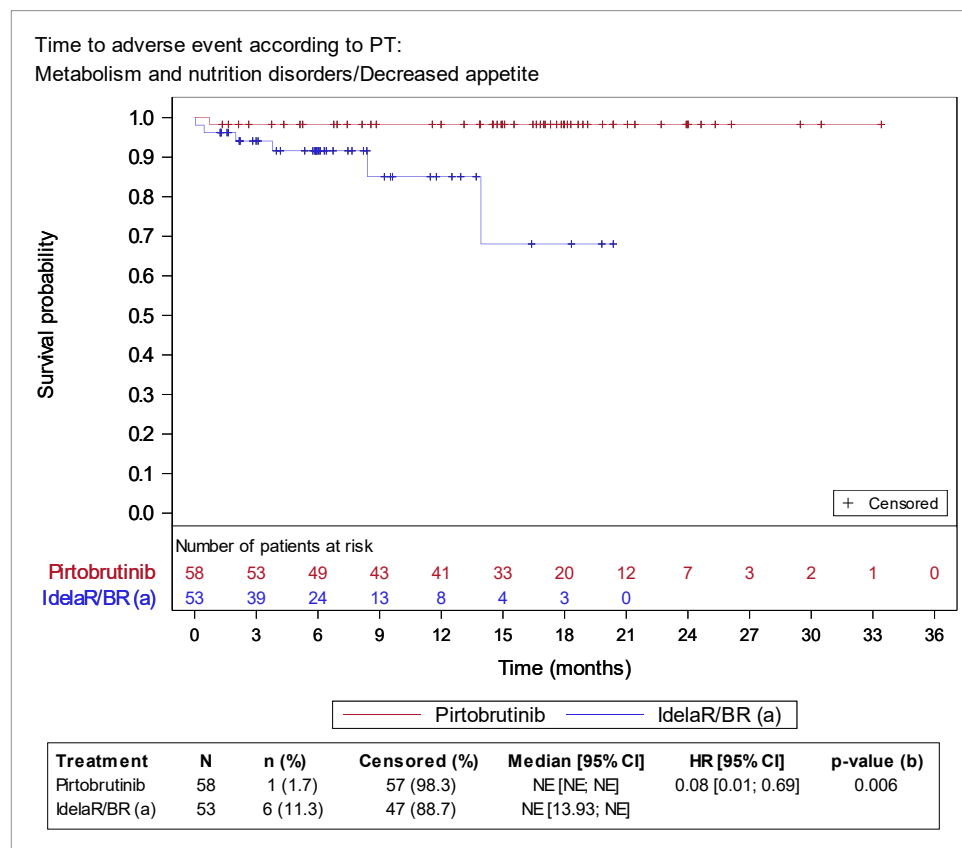
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa008_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 208: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Metabolism and nutrition disorders/Decreased appetite - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

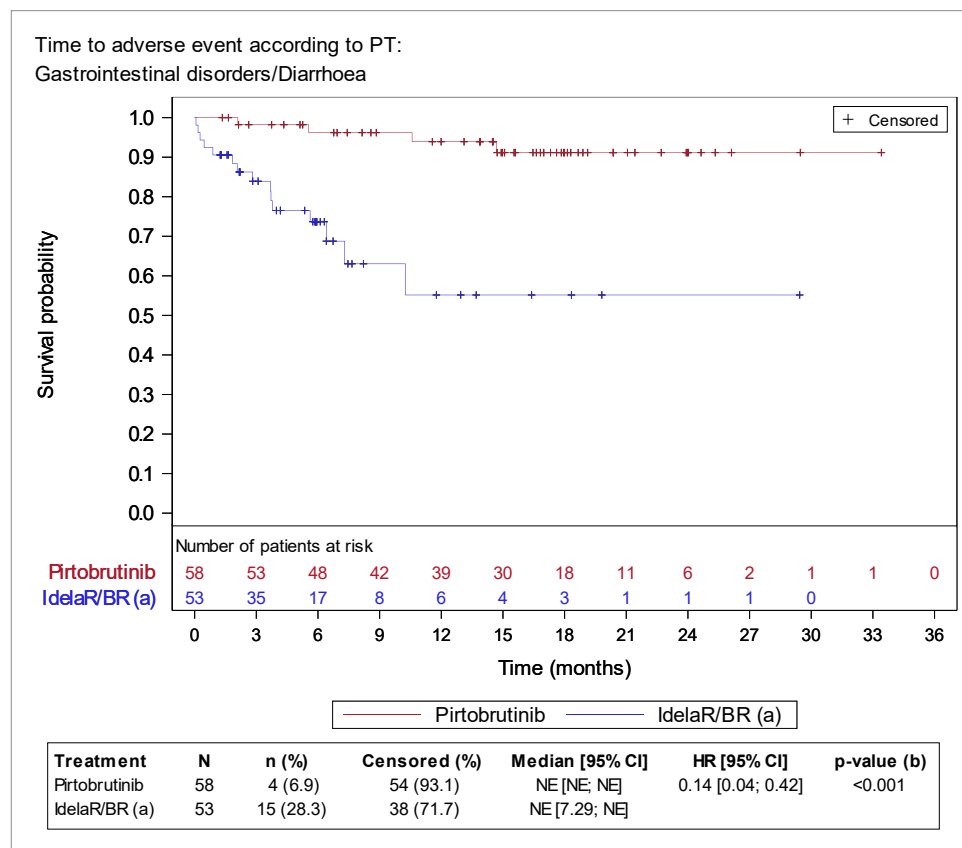
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa009_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 209: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Diarrhoea - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

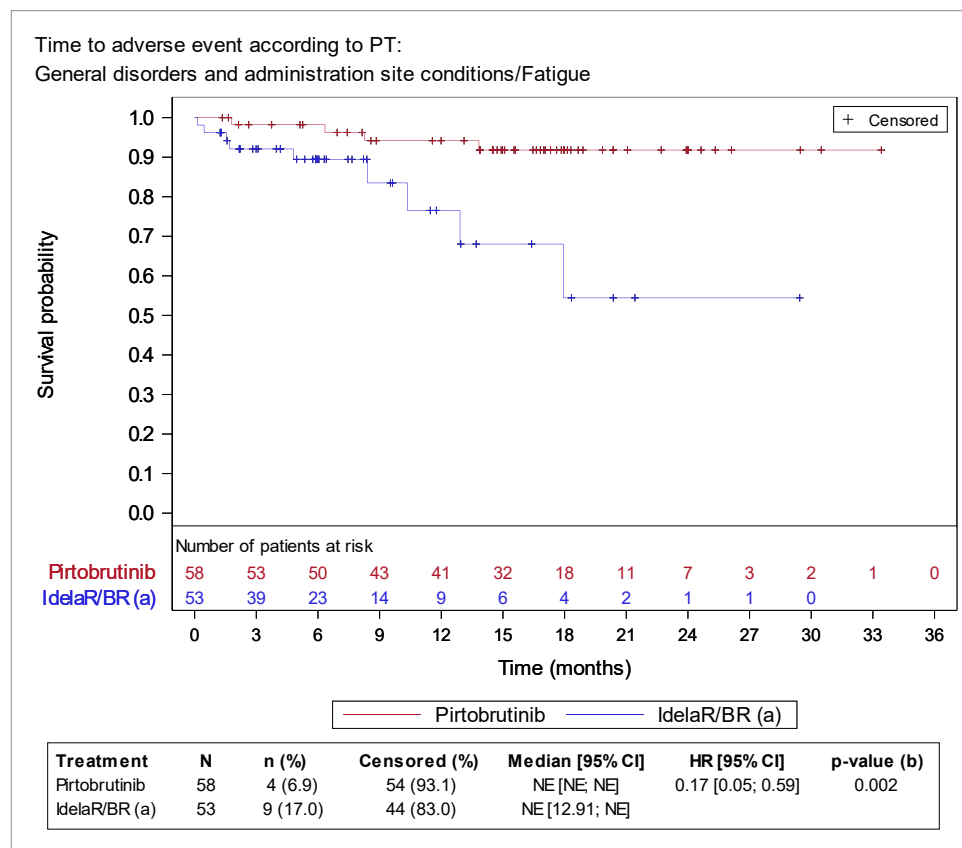
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa010_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 210: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Fatigue - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

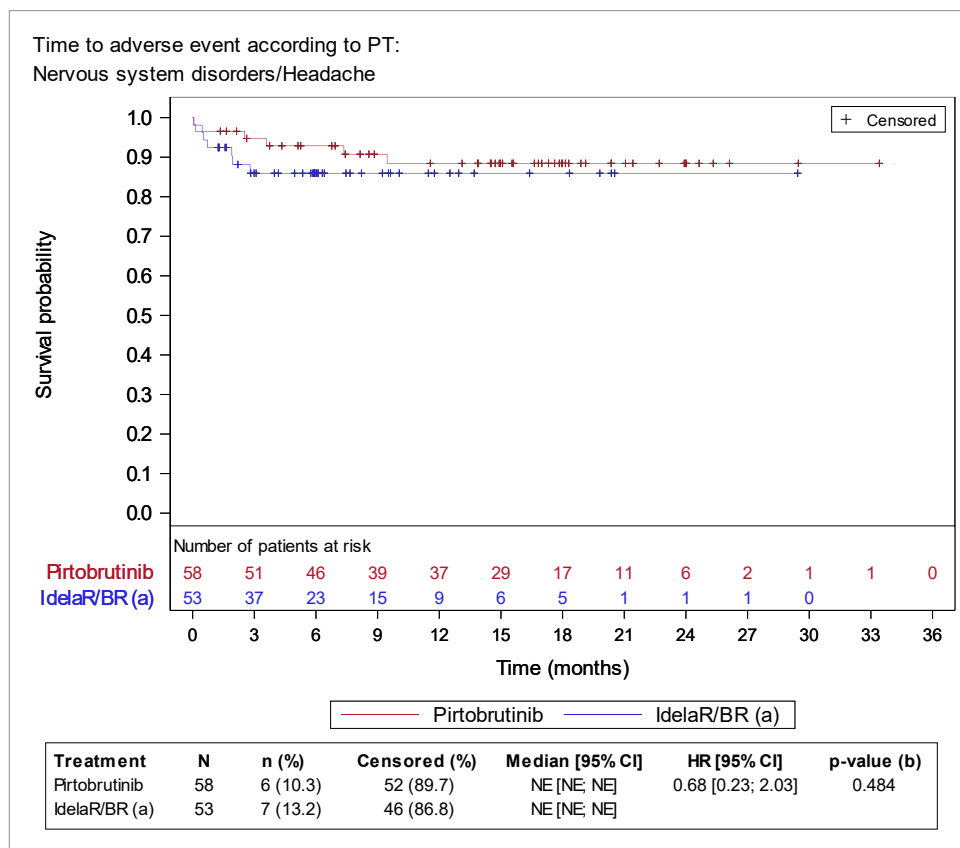
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa011_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 211: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Nervous system disorders/Headache - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

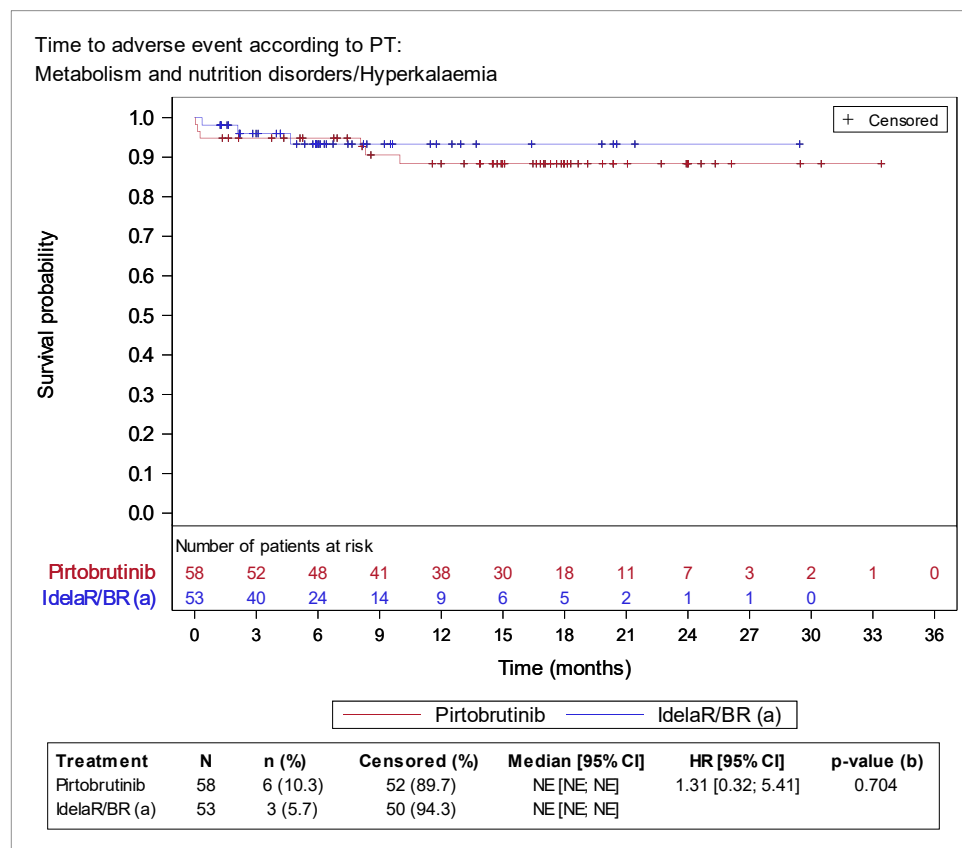
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa012_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 212: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Metabolism and nutrition disorders/Hyperkalaemia - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

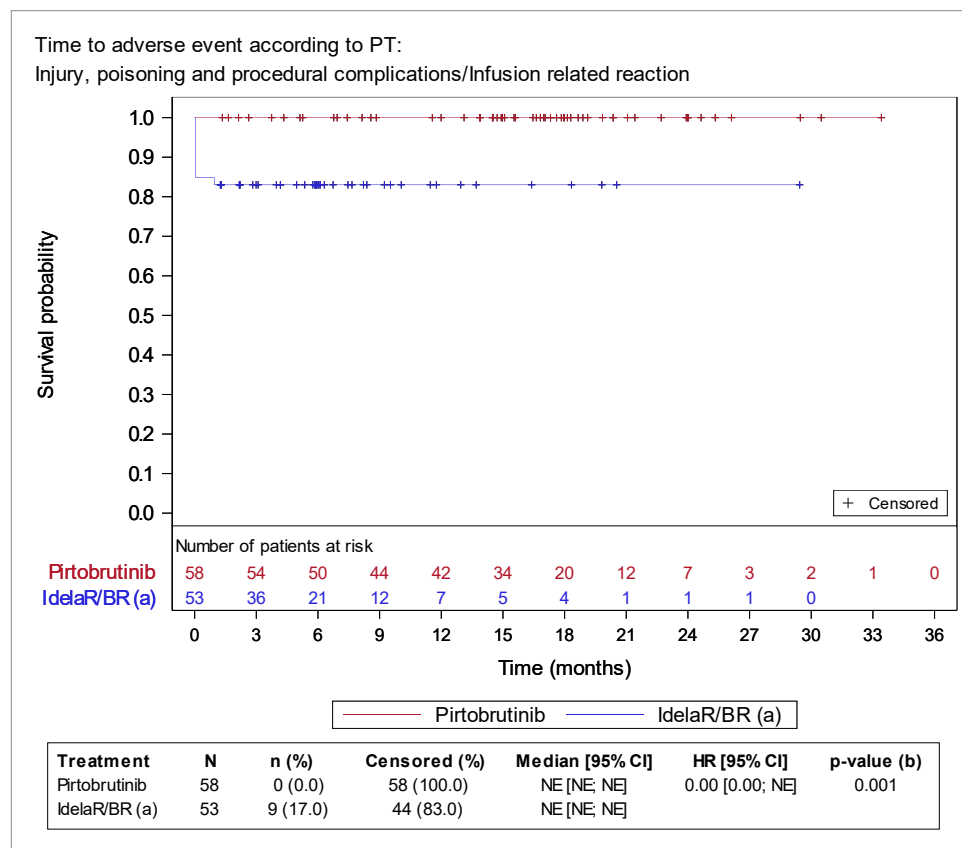
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa013_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 213: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Injury, poisoning and procedural complications/Infusion related reaction - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

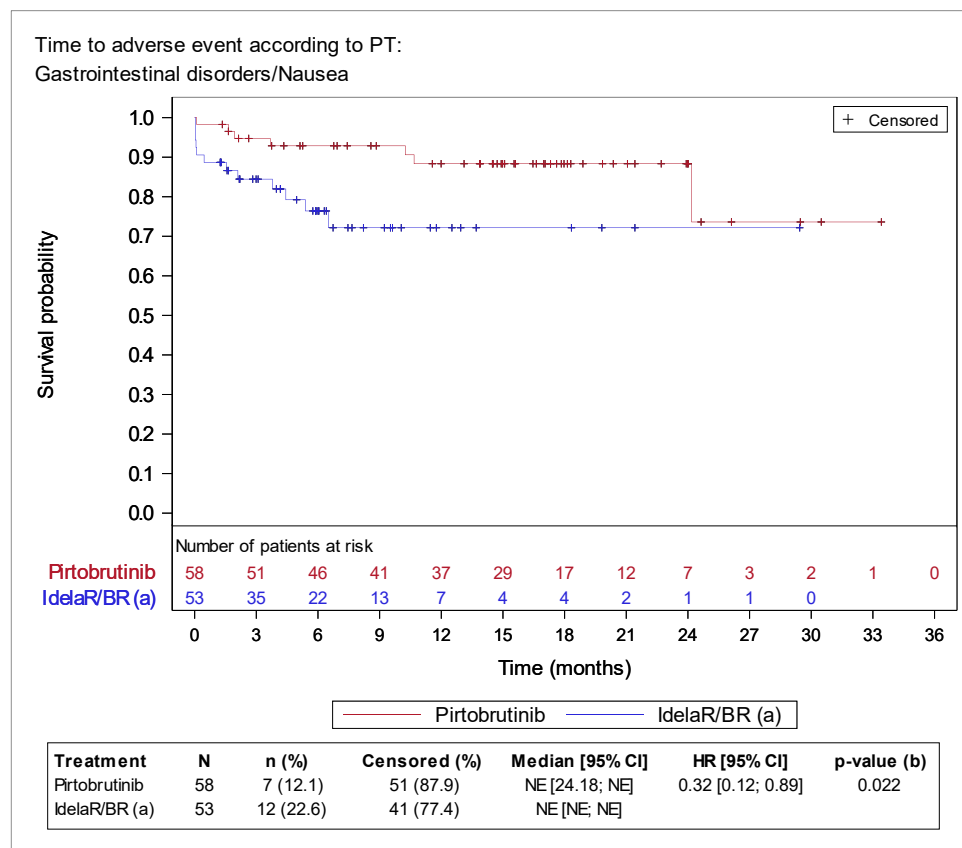
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa014_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 214: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Nausea - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

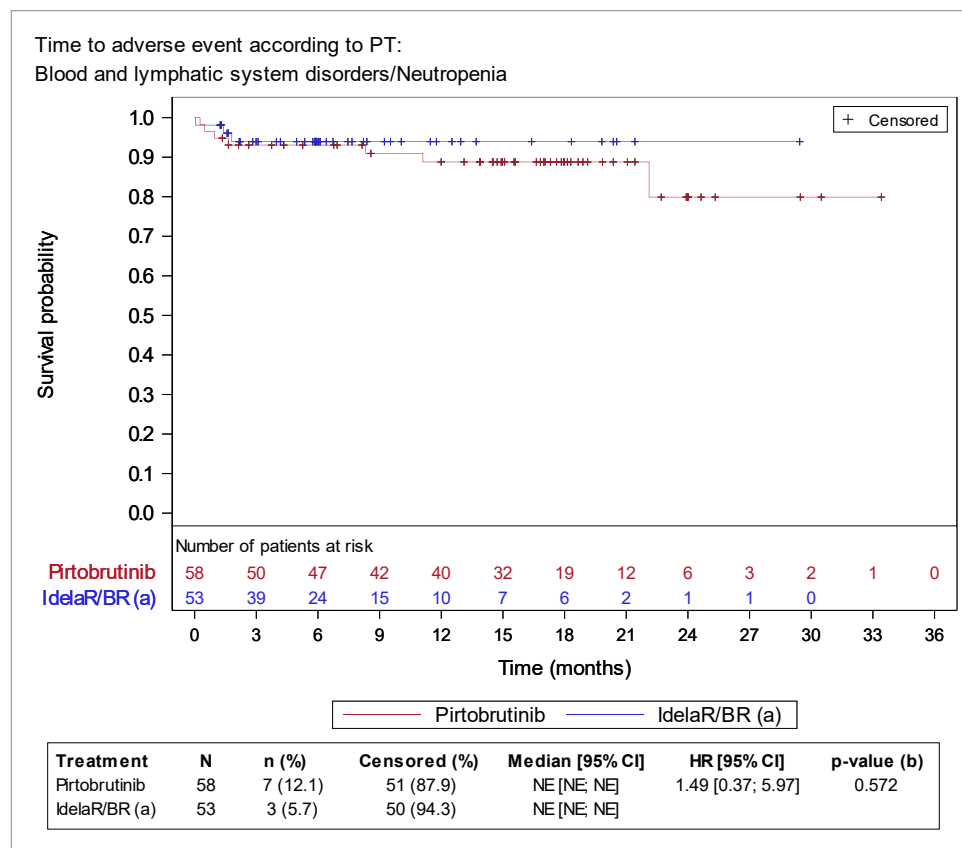
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa015_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 215: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Neutropenia - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

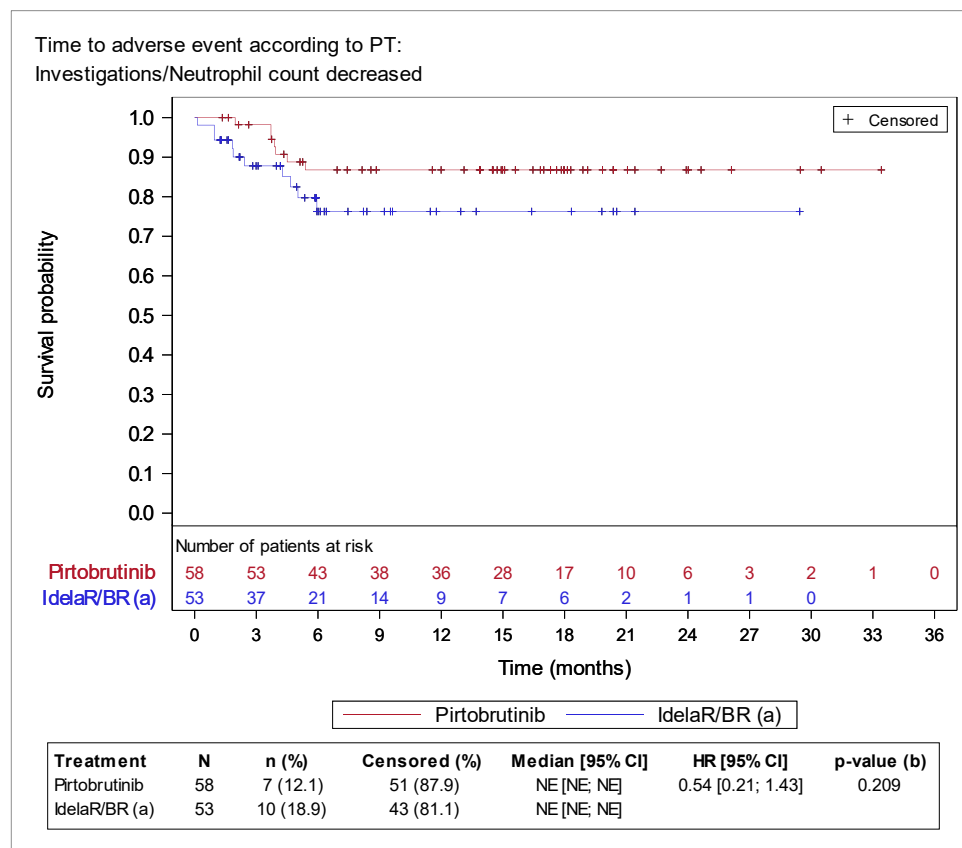
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa016_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 216: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT:
Investigations/Neutrophil count decreased - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

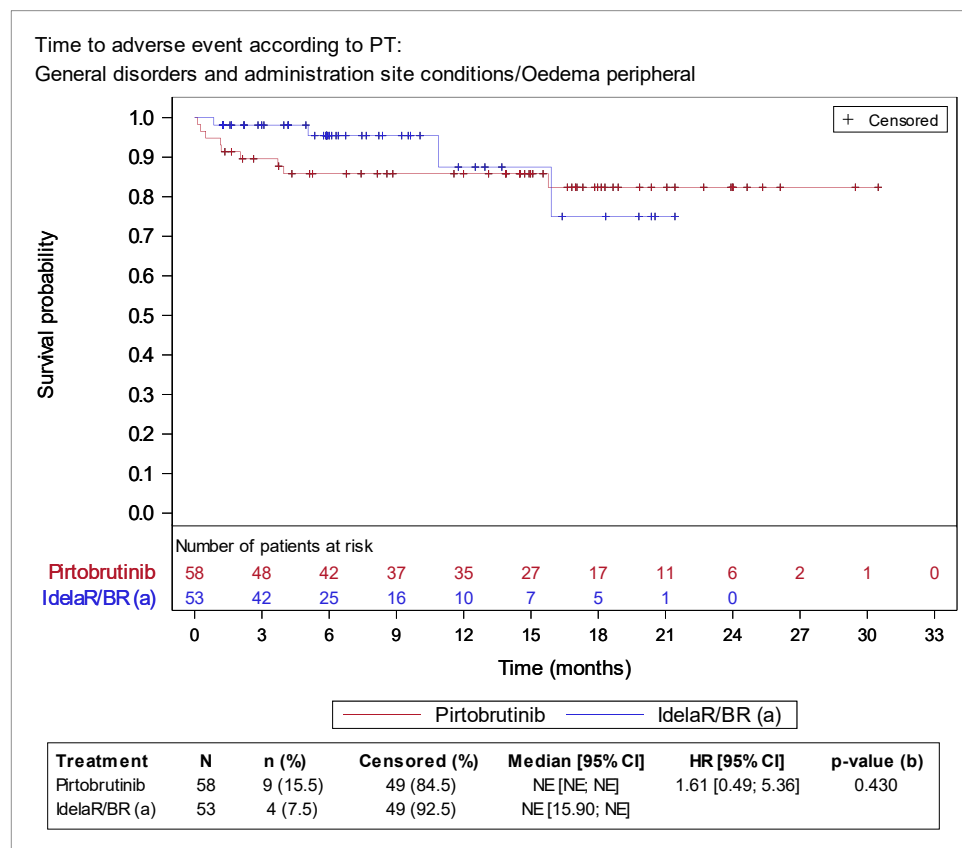
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa017_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 217: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Oedema peripheral - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

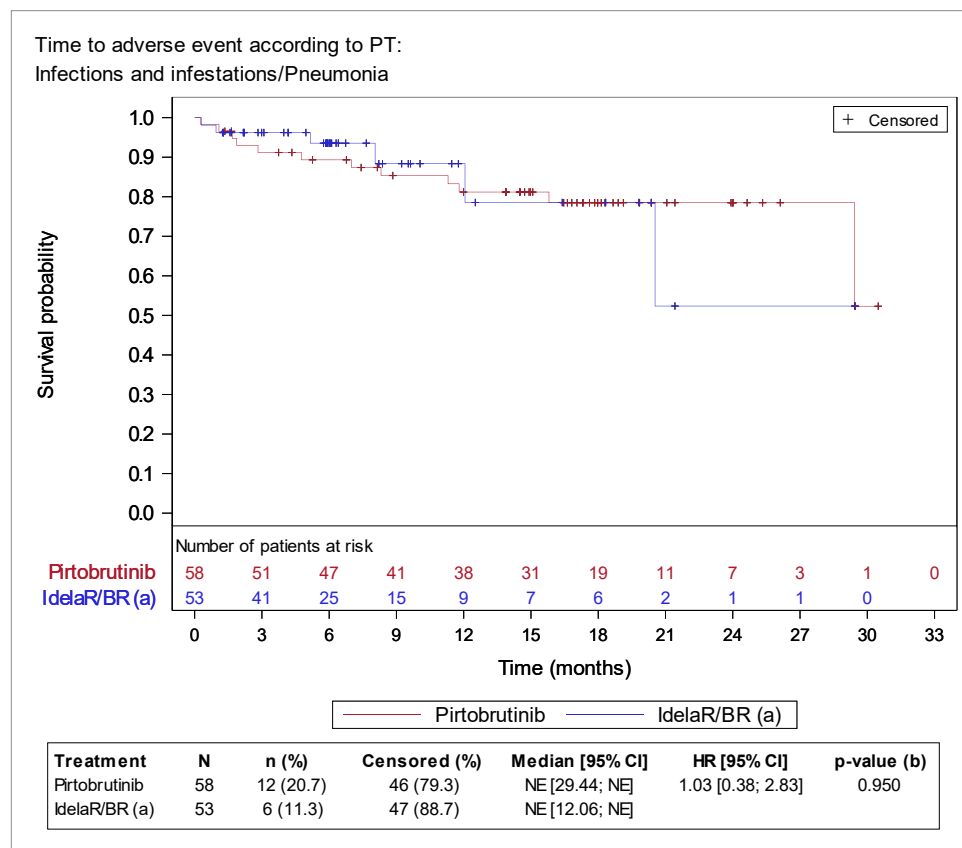
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa018_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 218: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Infections and infestations/Pneumonia - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

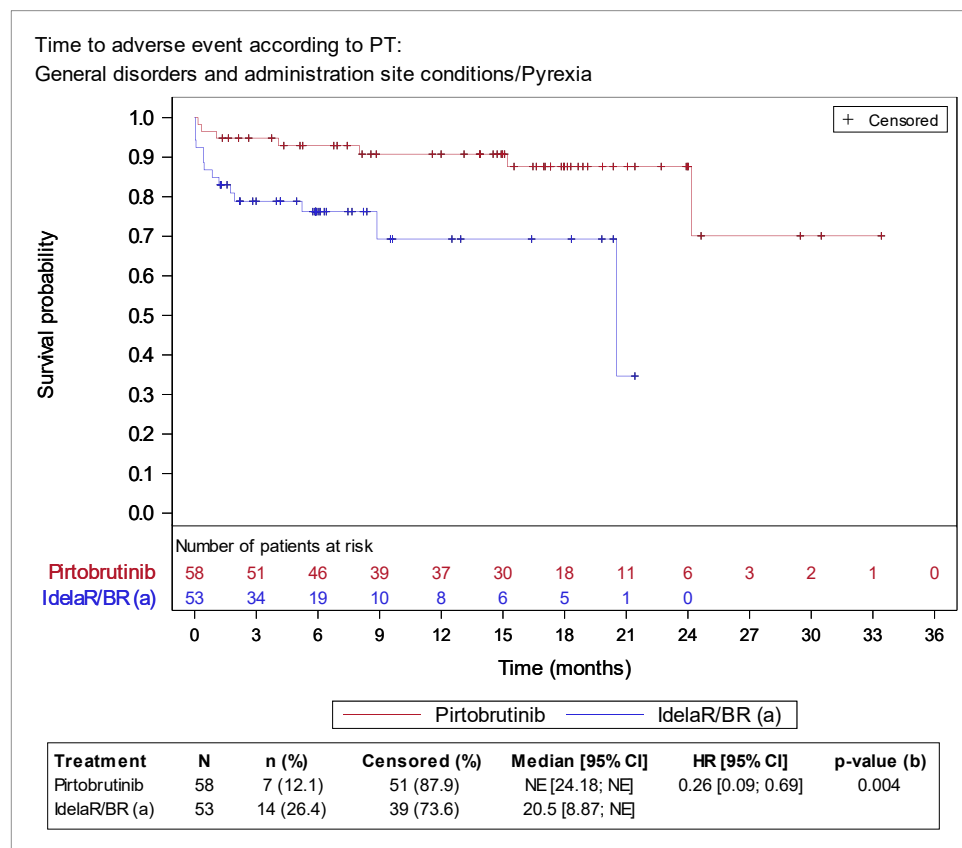
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa019_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 219: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Pyrexia - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

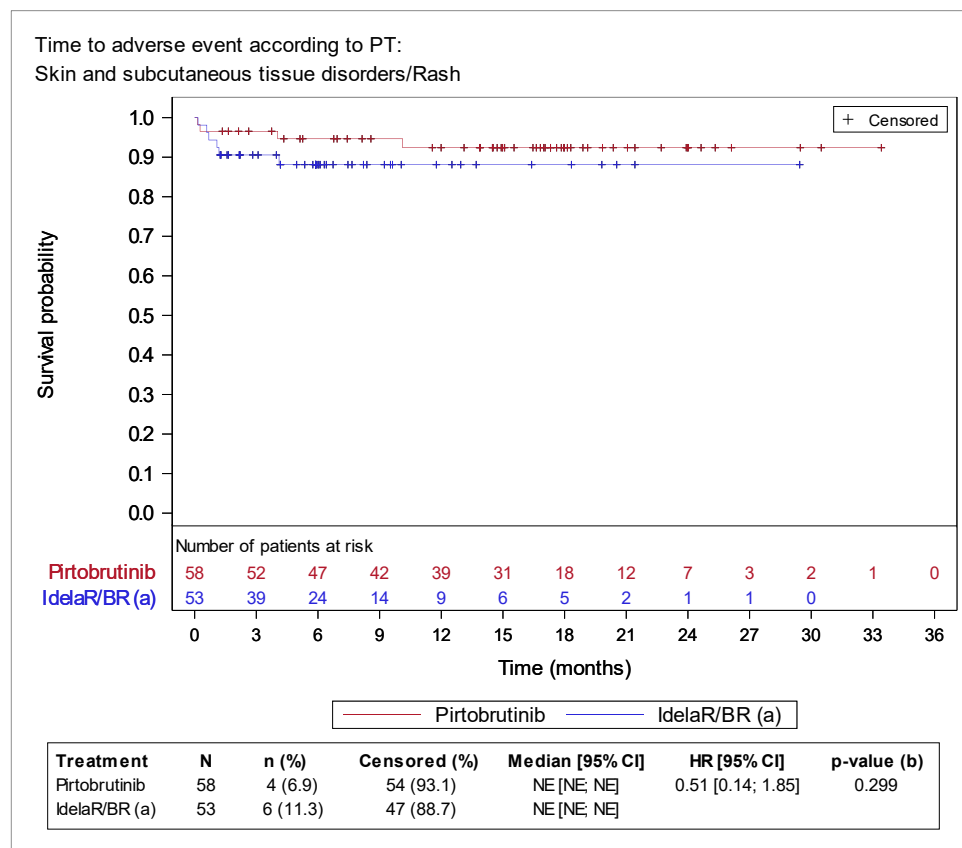
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa020_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 220: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Skin and subcutaneous tissue disorders/Rash - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

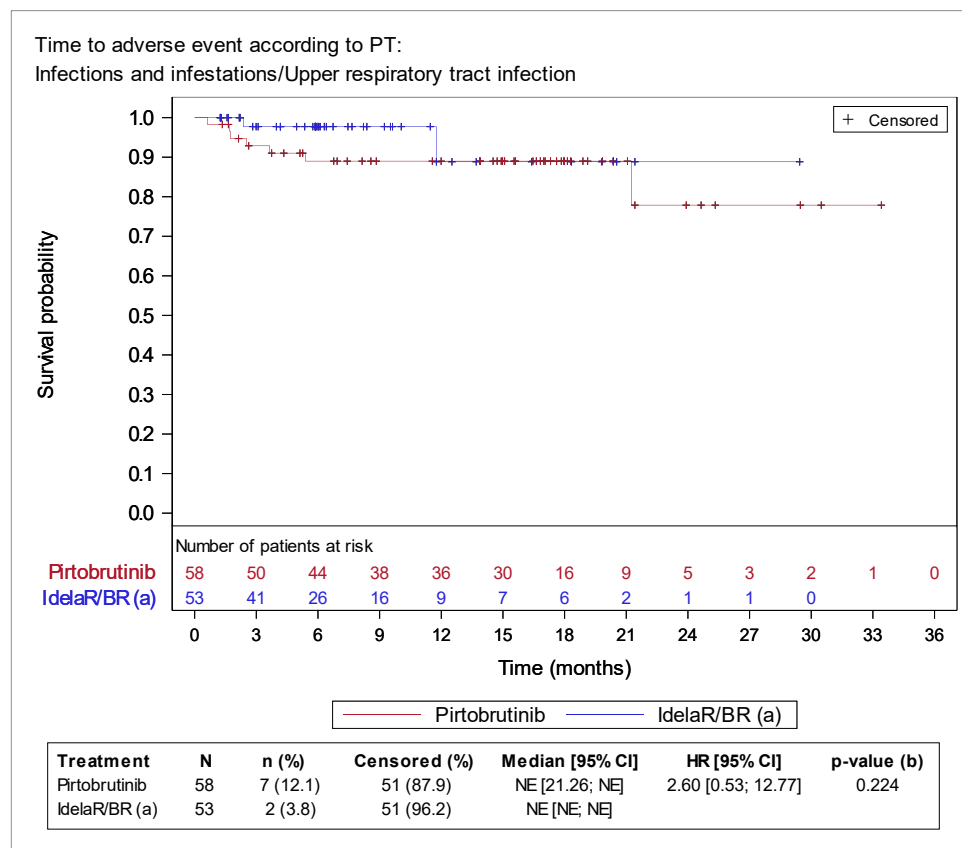
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa021_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 221: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Infections and infestations/Upper respiratory tract infection - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

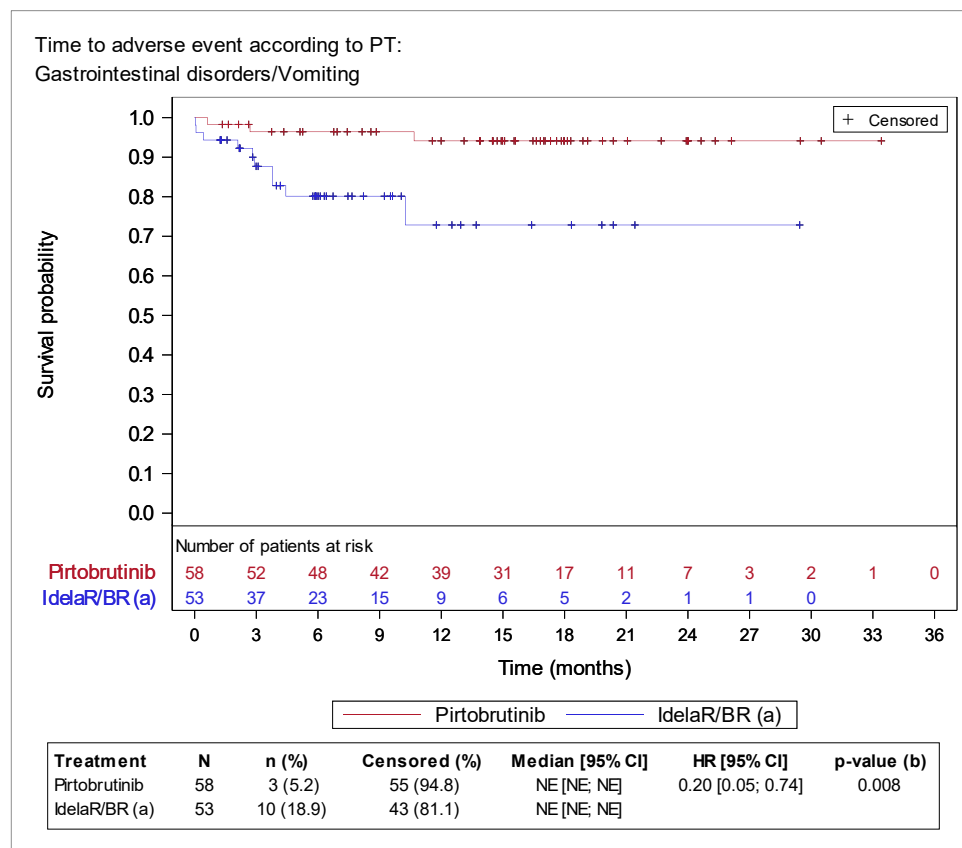
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa022_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 222: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Vomiting - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

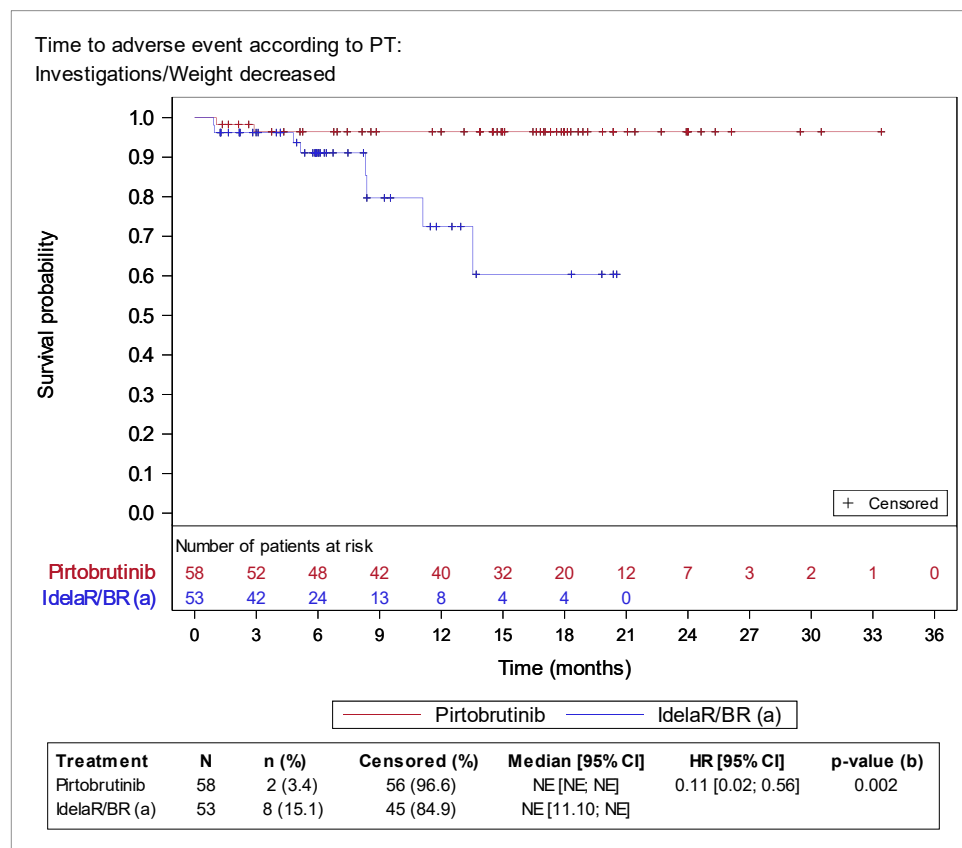
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa023_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 223: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Investigations/Weight decreased - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

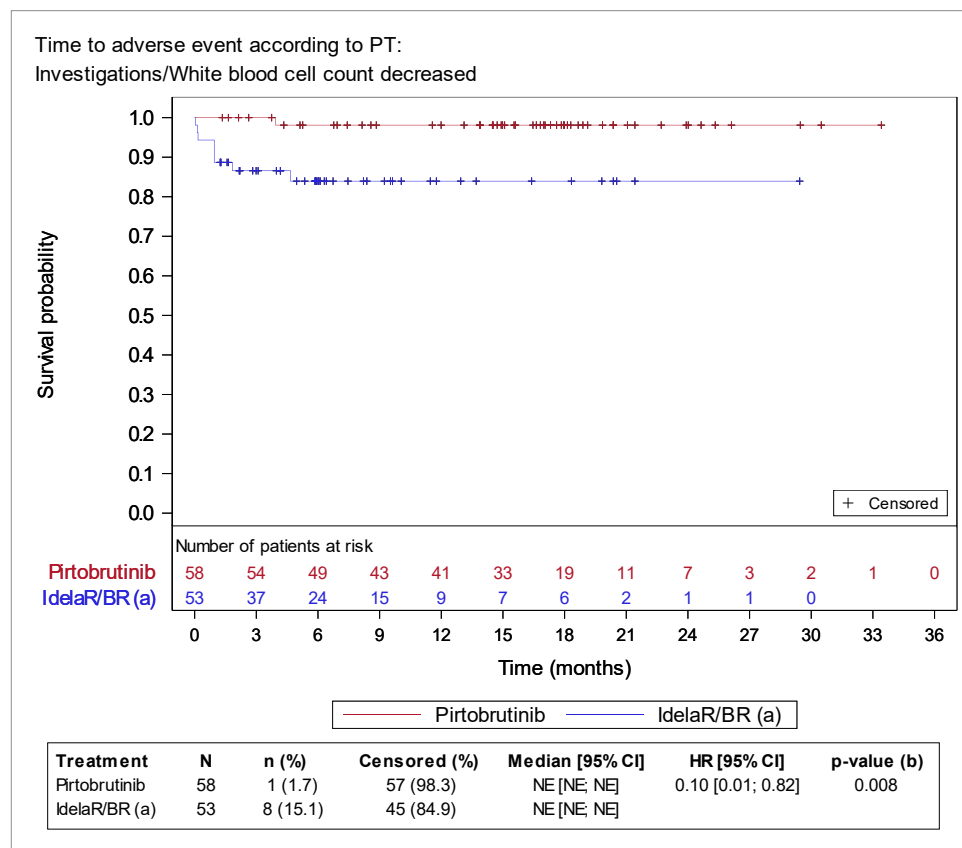
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa024_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 224: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Investigations/White blood cell count decreased - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

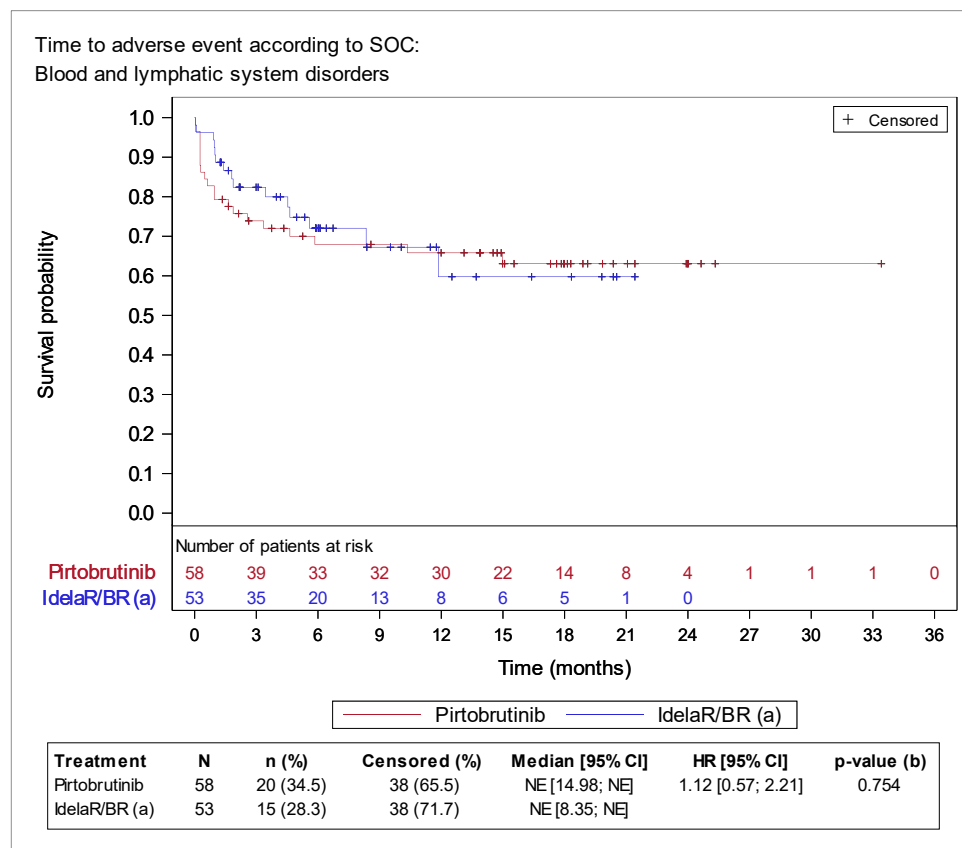
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aeppa025_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 225: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Blood and lymphatic system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

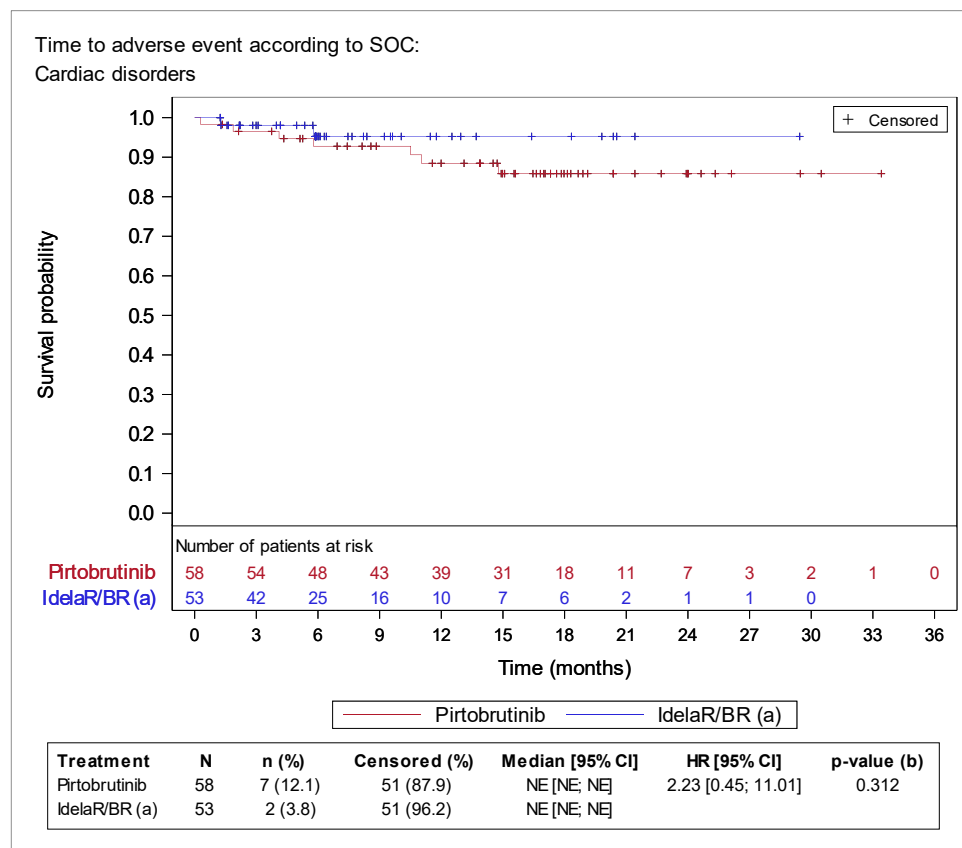
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa001_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 226: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Cardiac disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

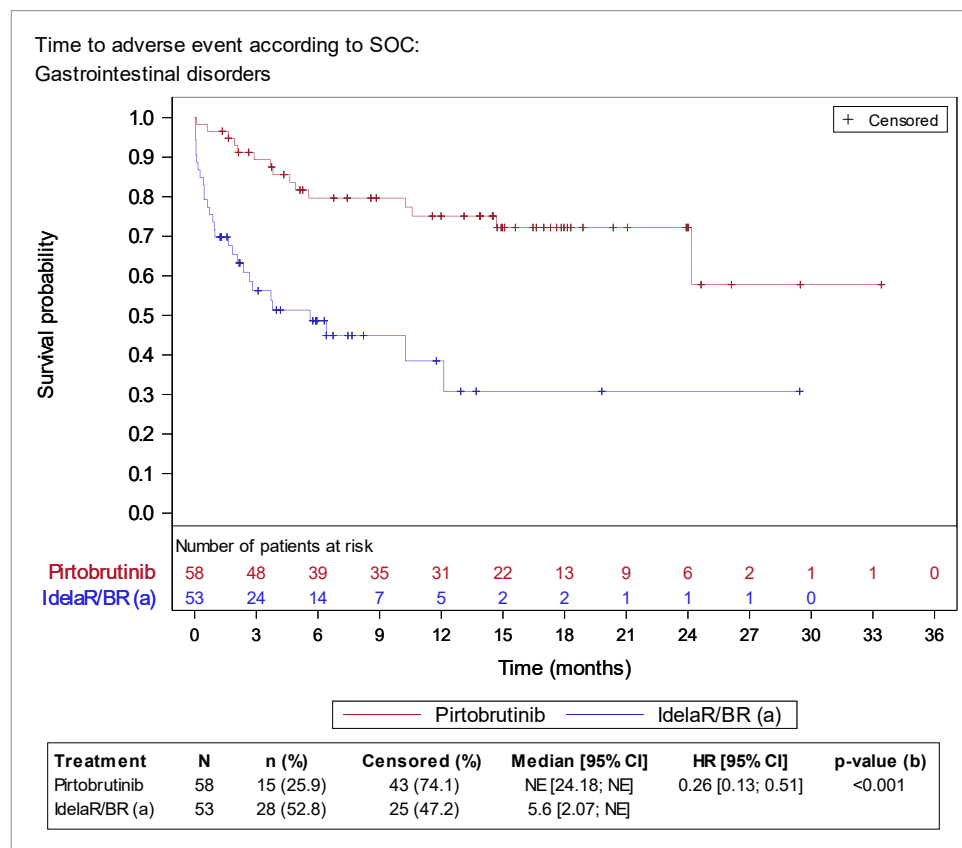
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa002_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 227: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

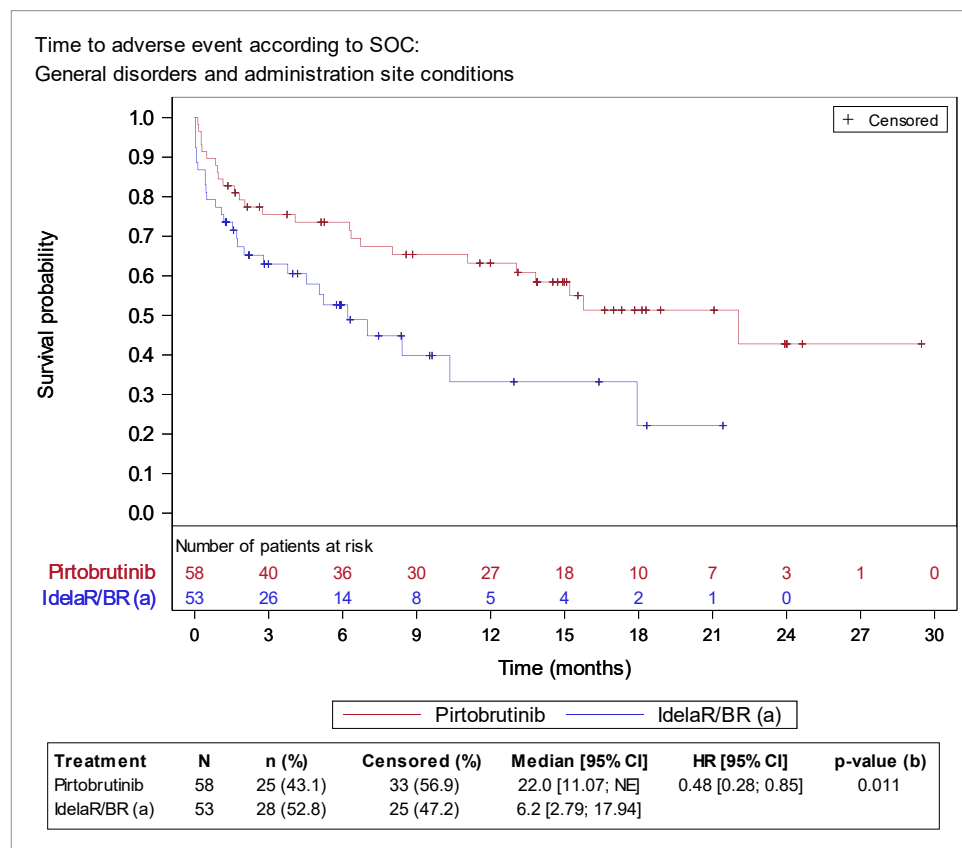
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa003_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 228: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

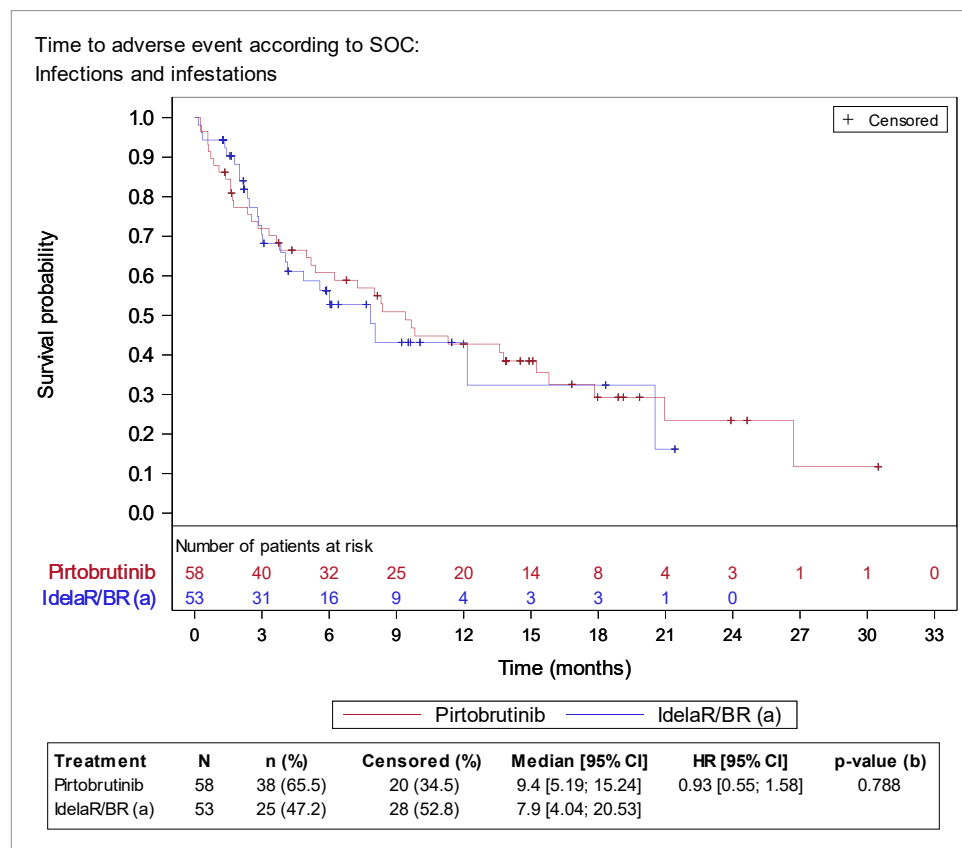
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa004_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 229: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Infections and infestations - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

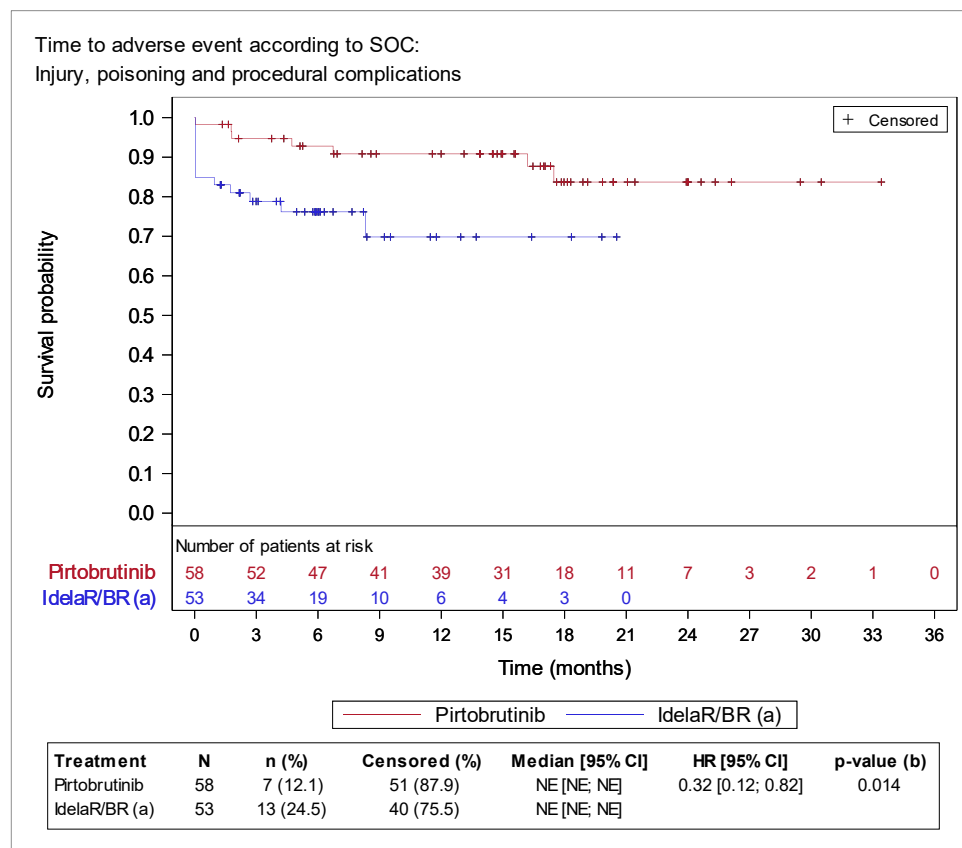
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa005_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 230: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Injury, poisoning and procedural complications - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

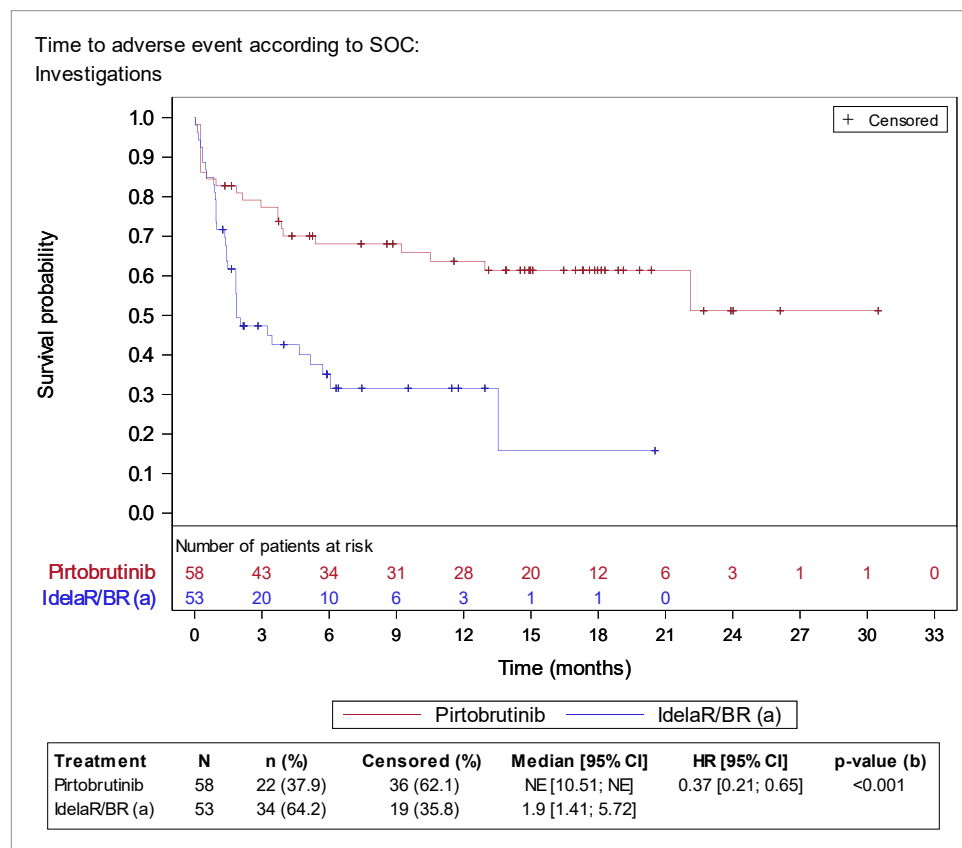
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa006_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 231: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Investigations - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

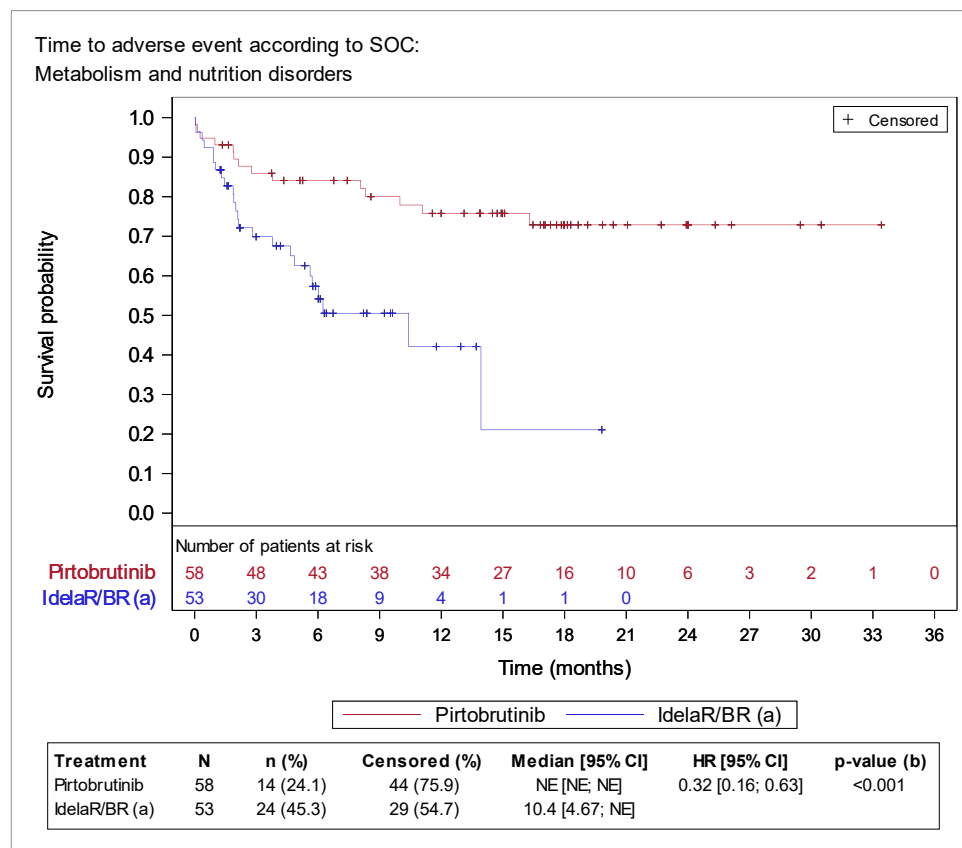
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa007_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 232: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Metabolism and nutrition disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

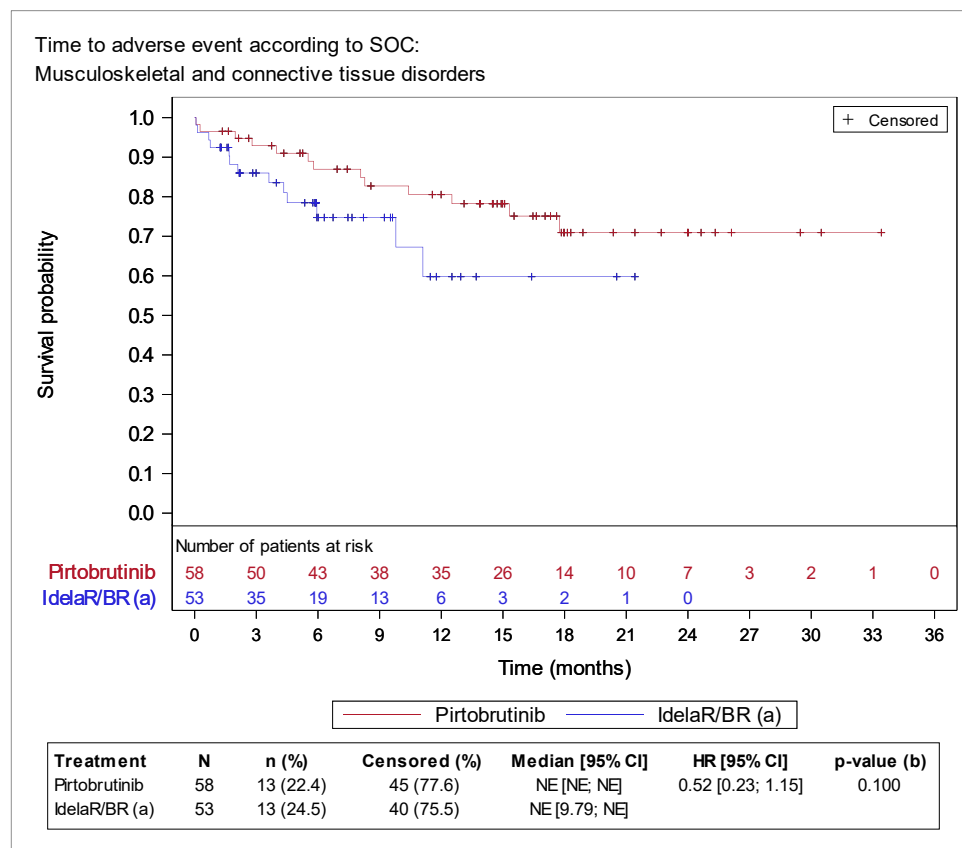
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa008_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 233: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

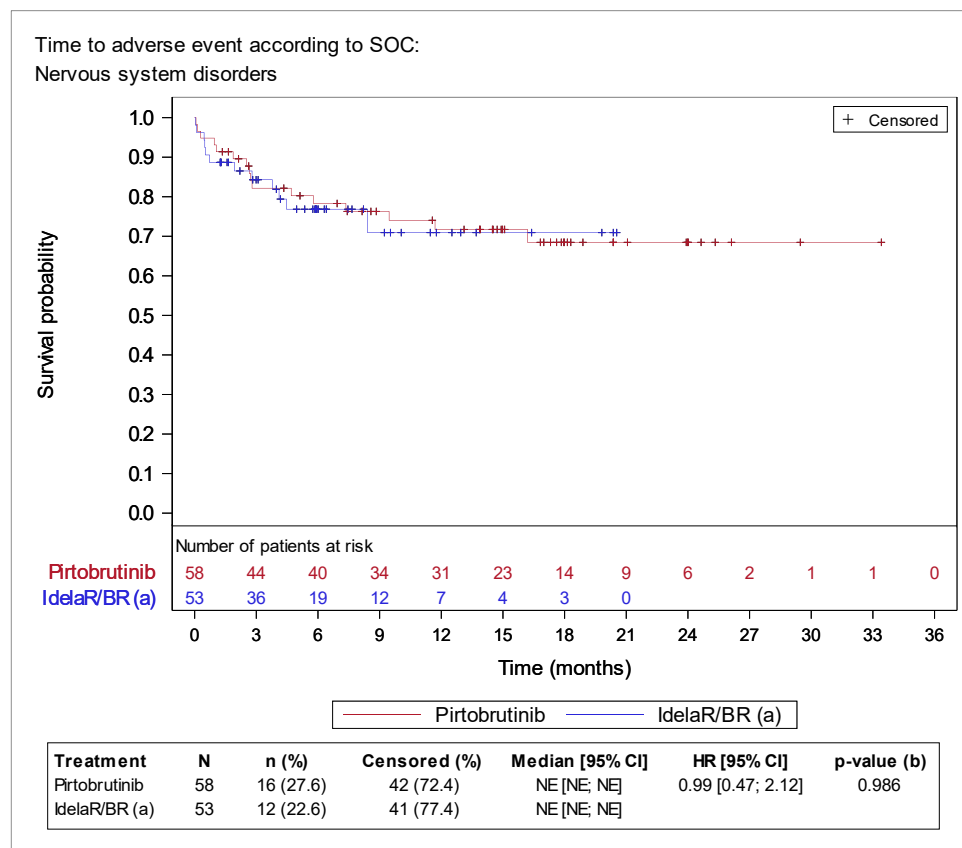
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa009_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 234: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Nervous system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

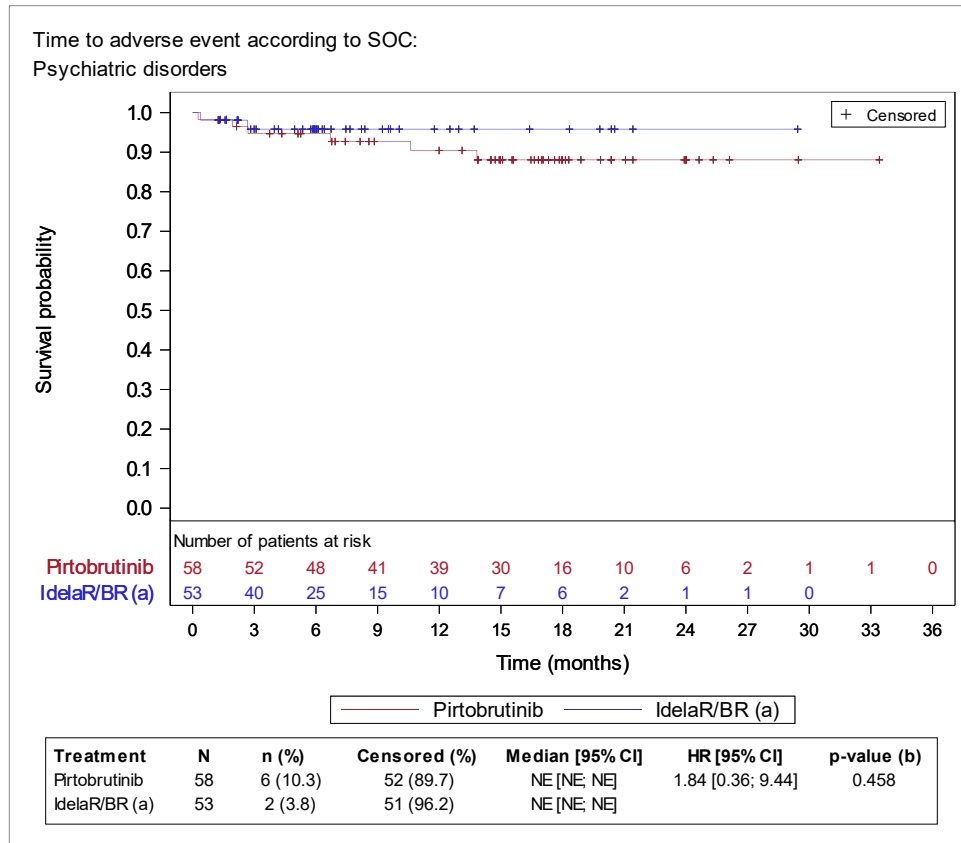
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa010_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 235: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Psychiatric disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

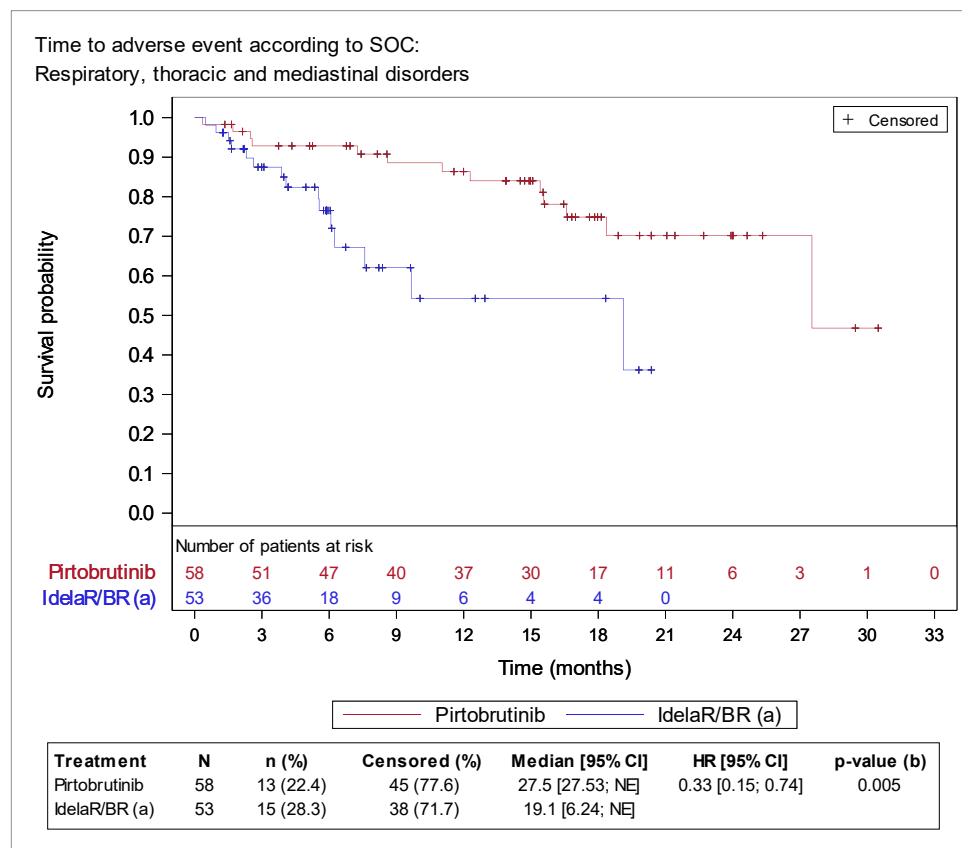
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa011_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 236: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

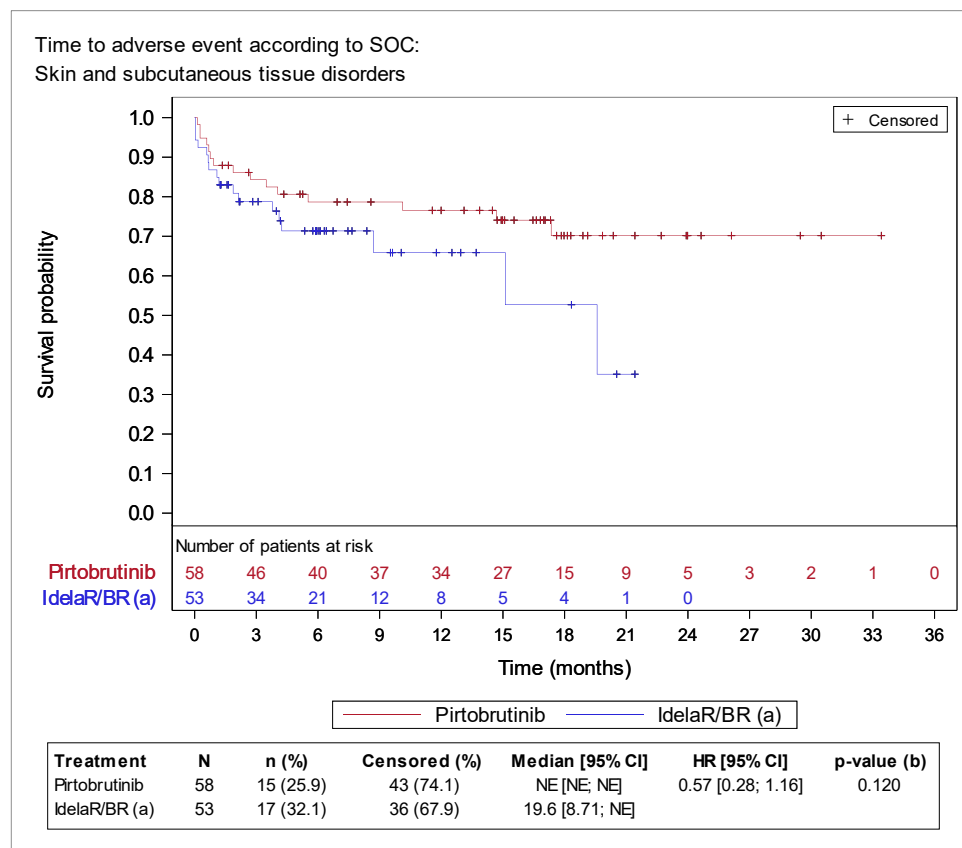
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa012_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 237: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

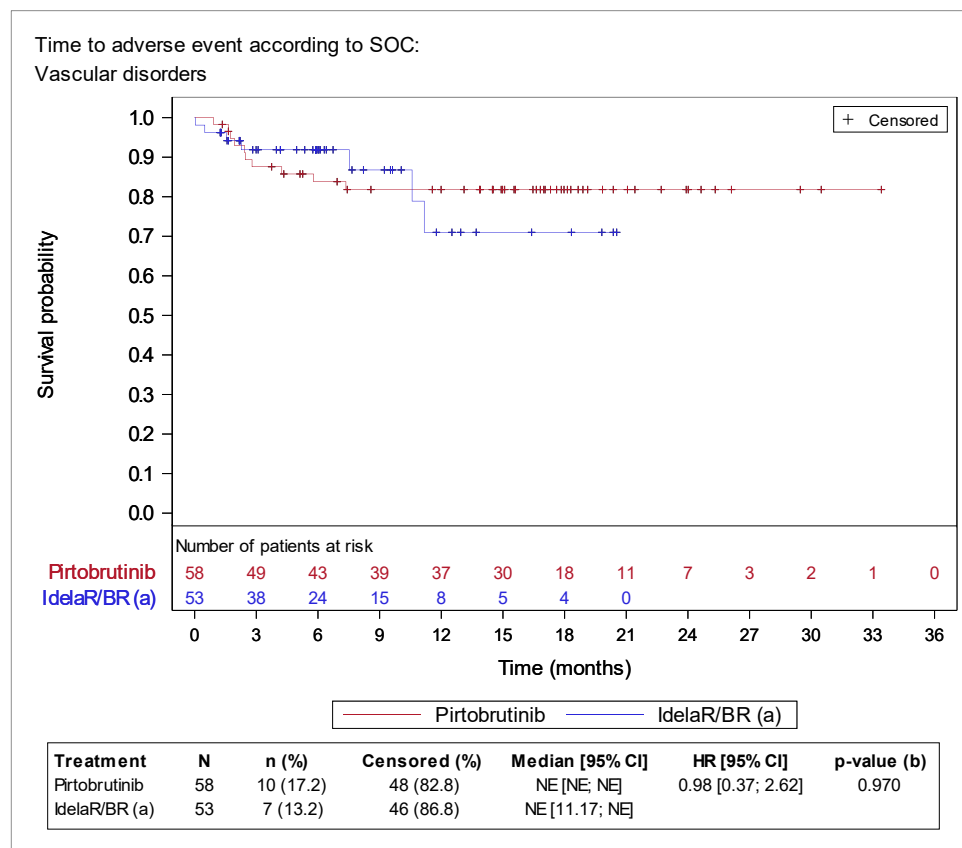
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa013_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 238: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

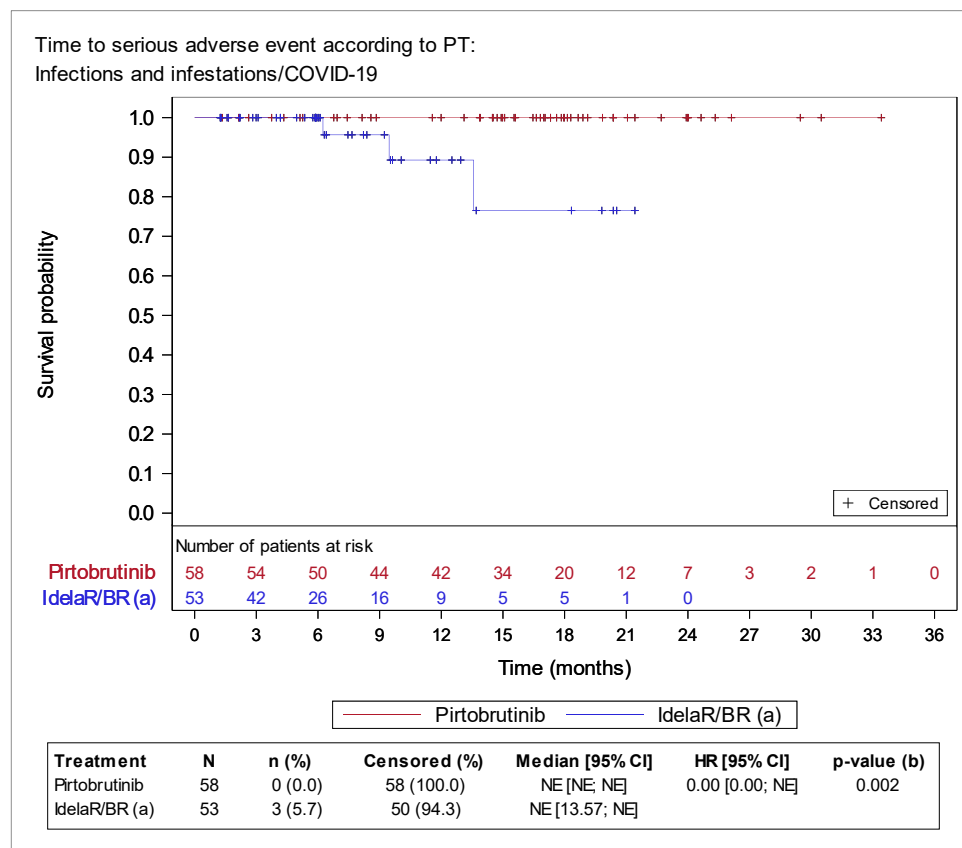
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_aespa014_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 239: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to PT: Infections and infestations/COVID-19 - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

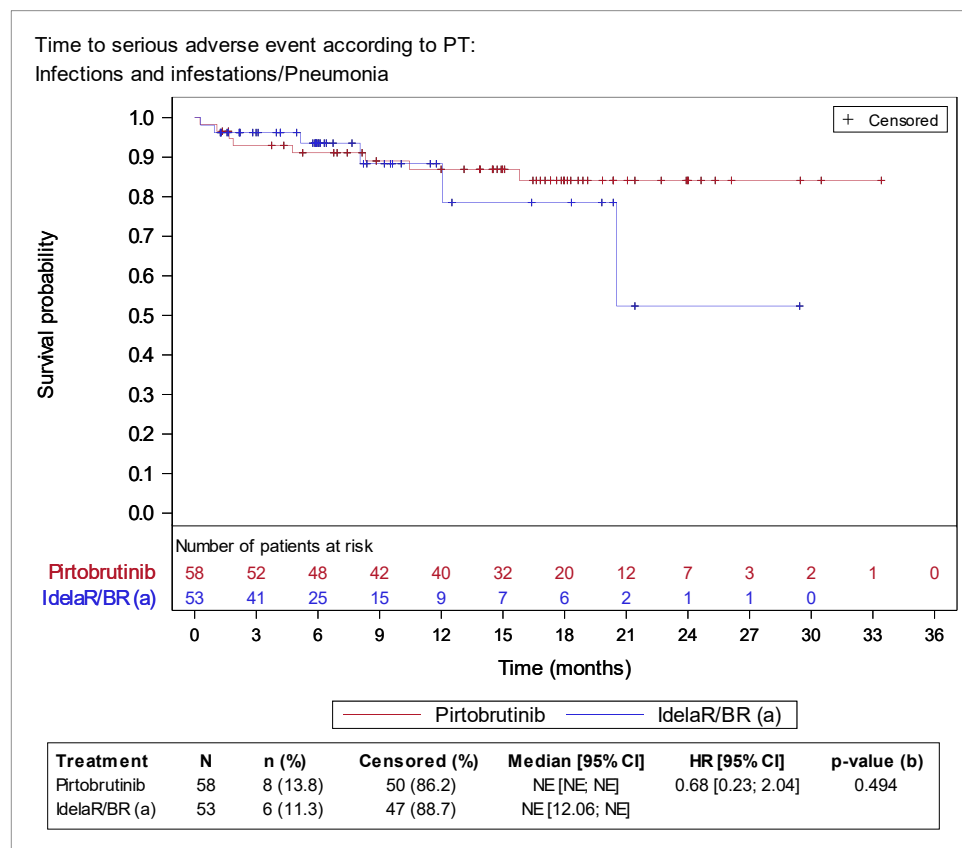
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saeppa001_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 240: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to PT: Infections and infestations/Pneumonia - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

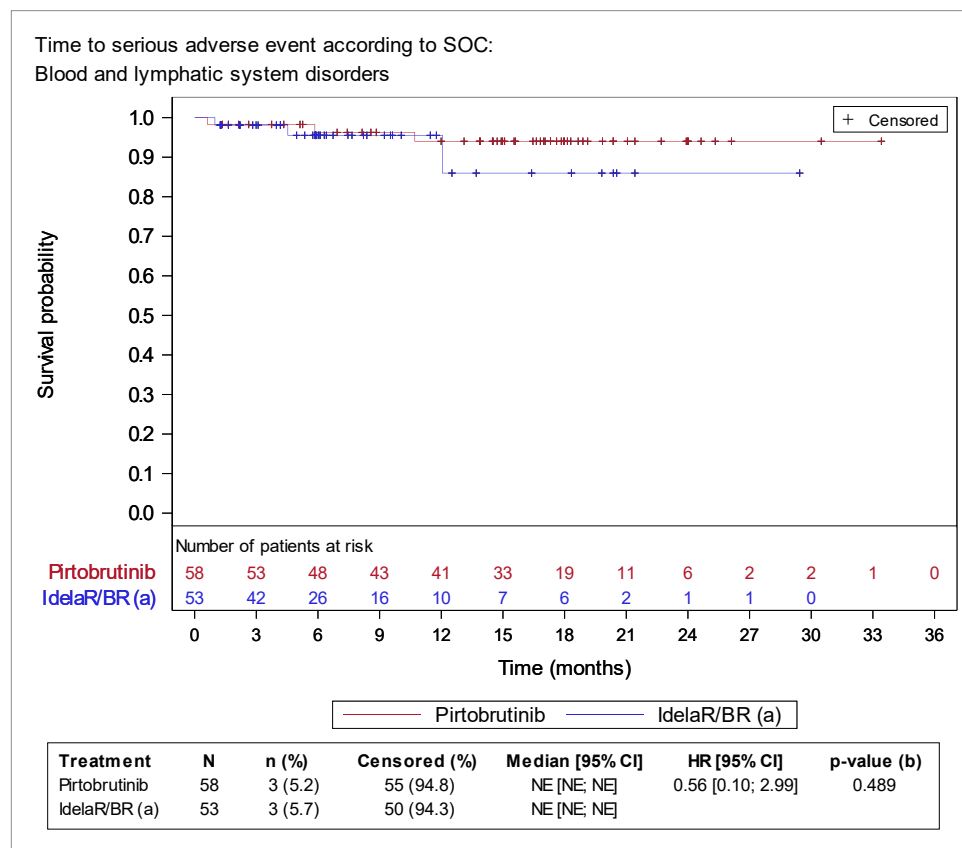
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saepa002_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 241: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to SOC: Blood and lymphatic system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

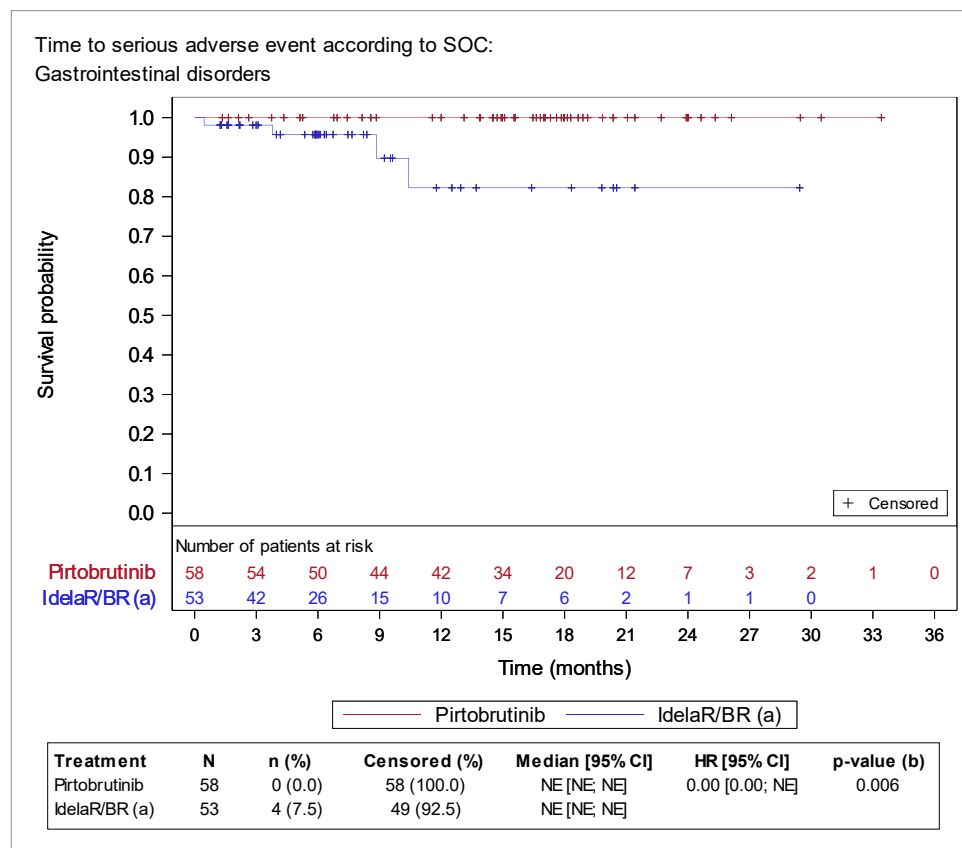
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saespa001_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 242: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to SOC: Gastrointestinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

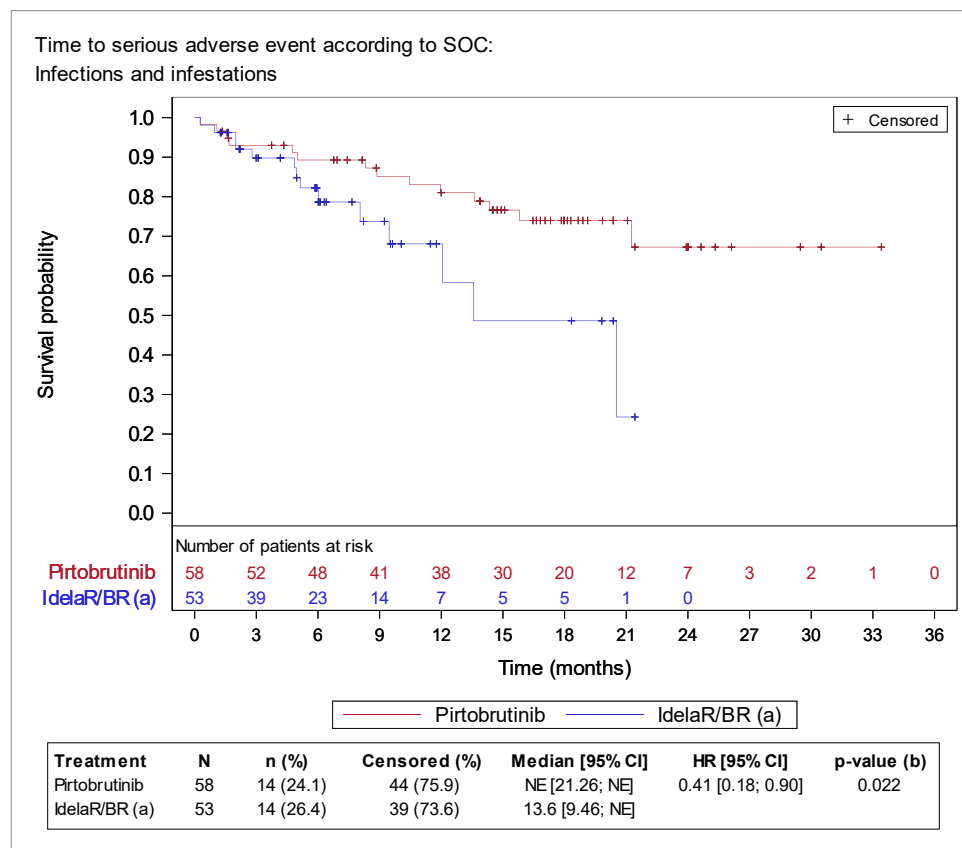
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saespa002_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 243: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to SOC: Infections and infestations - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

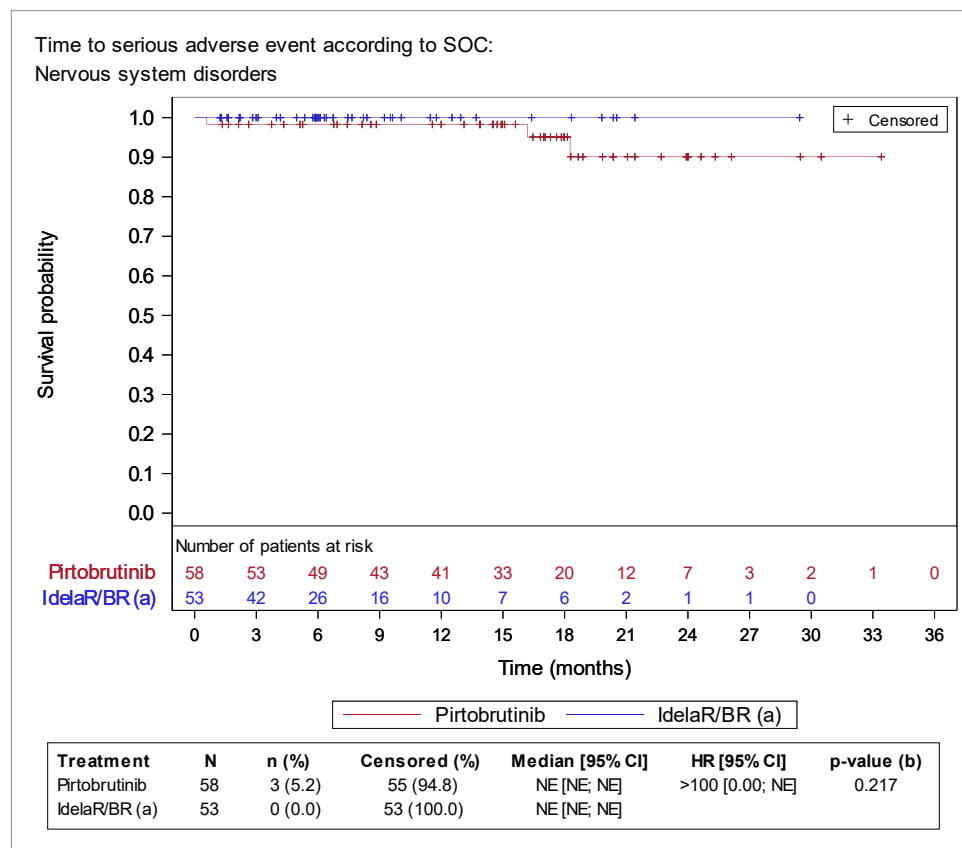
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saespa003_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 244: Kaplan-Meier Plot - Time to serious adverse event according to SOC: Nervous system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A

Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

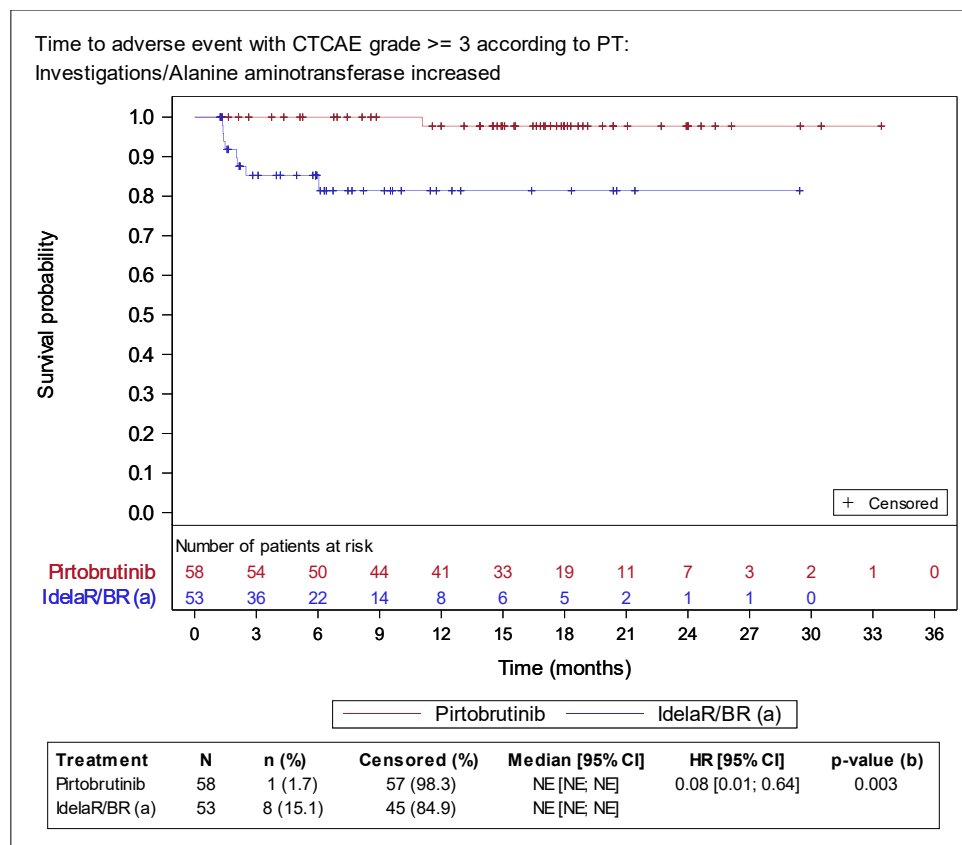
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_saespa004_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 245: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Investigations/Alanine aminotransferase increased - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

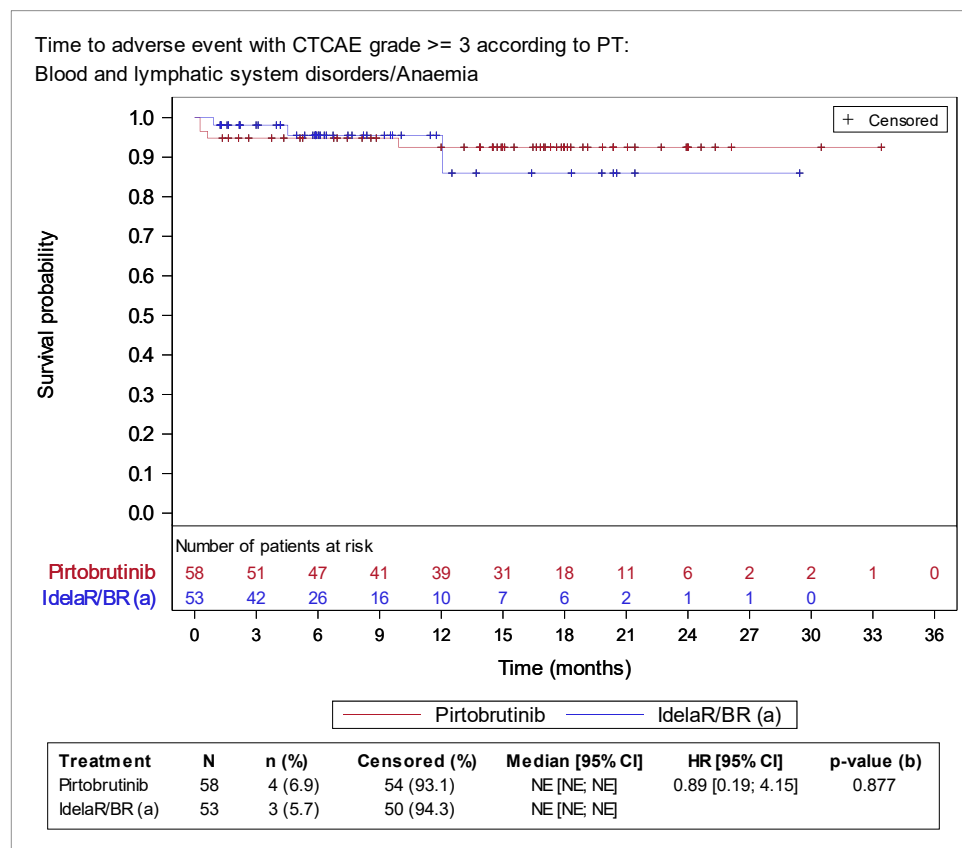
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa001_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 246: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Anaemia - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

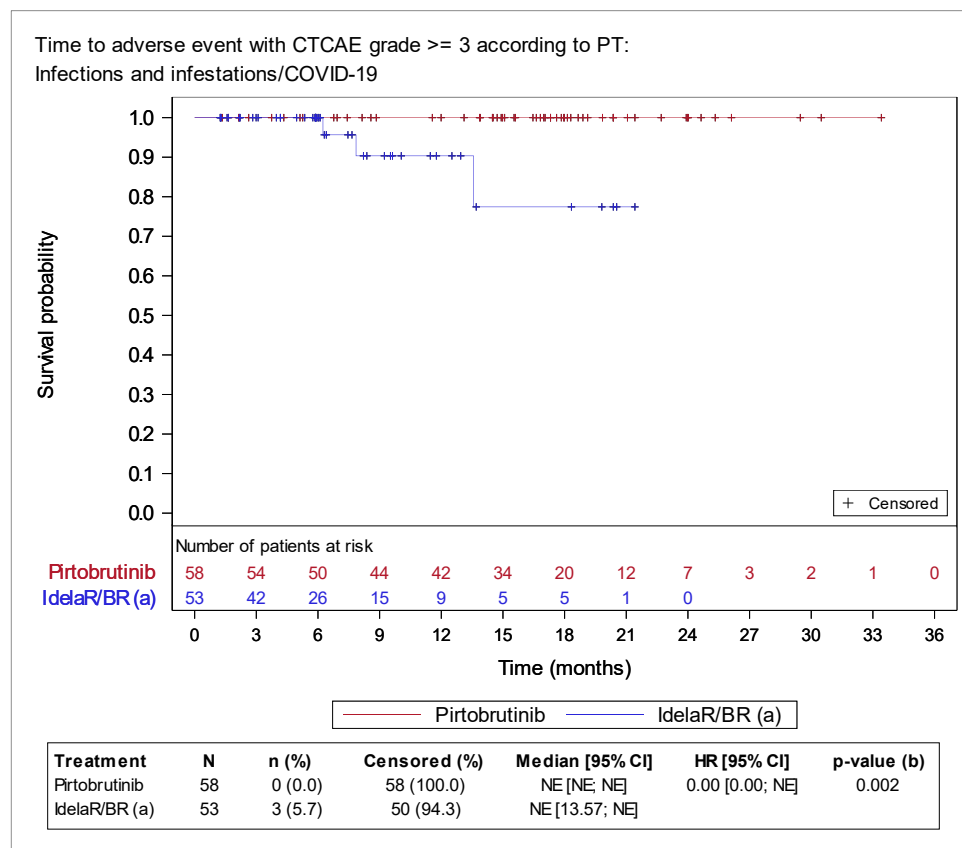
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa002_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 247: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Infections and infestations/COVID-19 - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

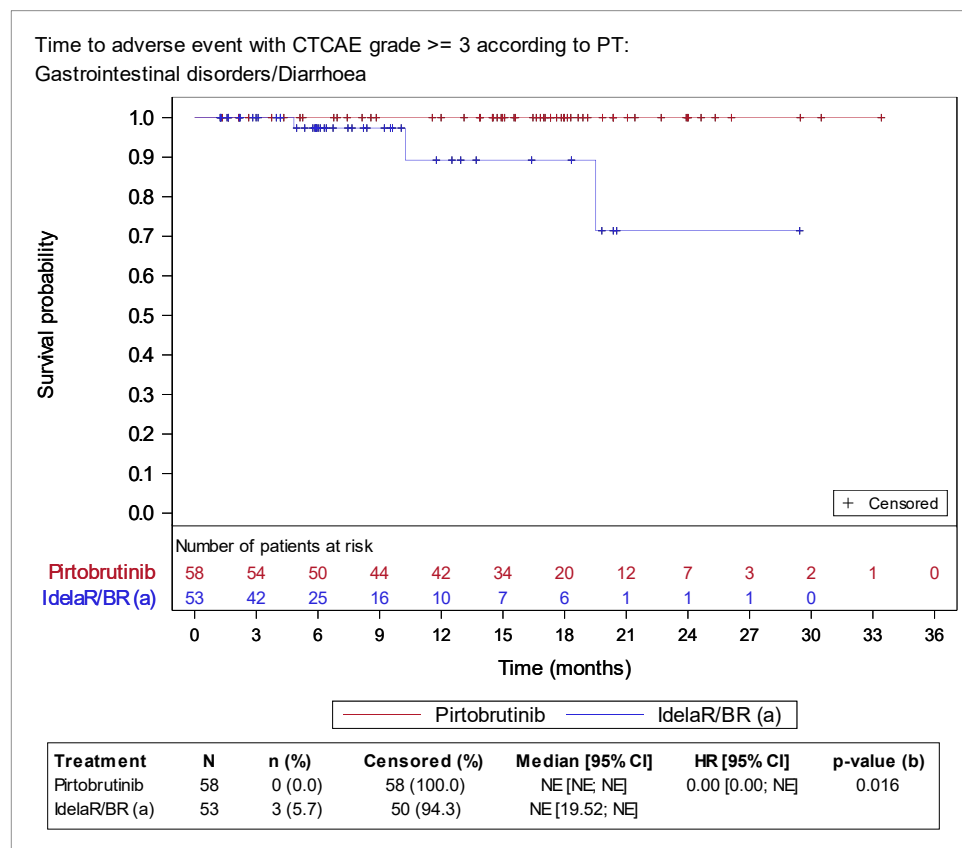
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa003_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 248: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Gastrointestinal disorders/Diarrhoea - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

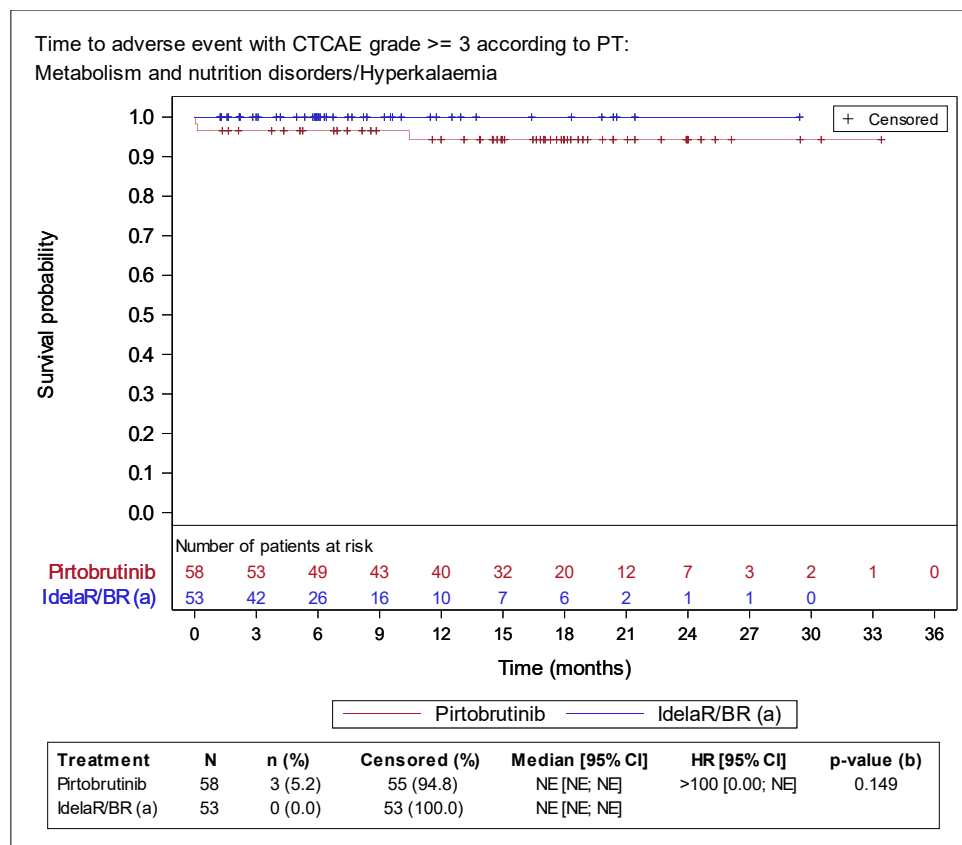
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa004_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 249: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Metabolism and nutrition disorders/Hyperkalaemia - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

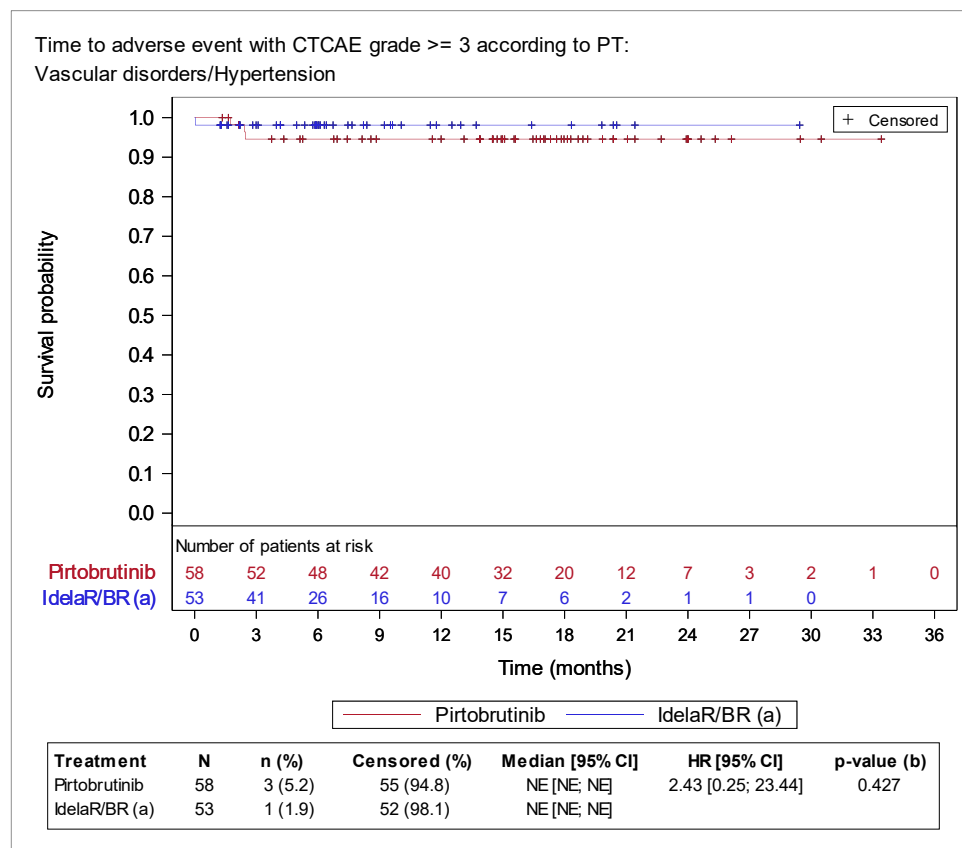
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa005_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 250: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Vascular disorders/Hypertension - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

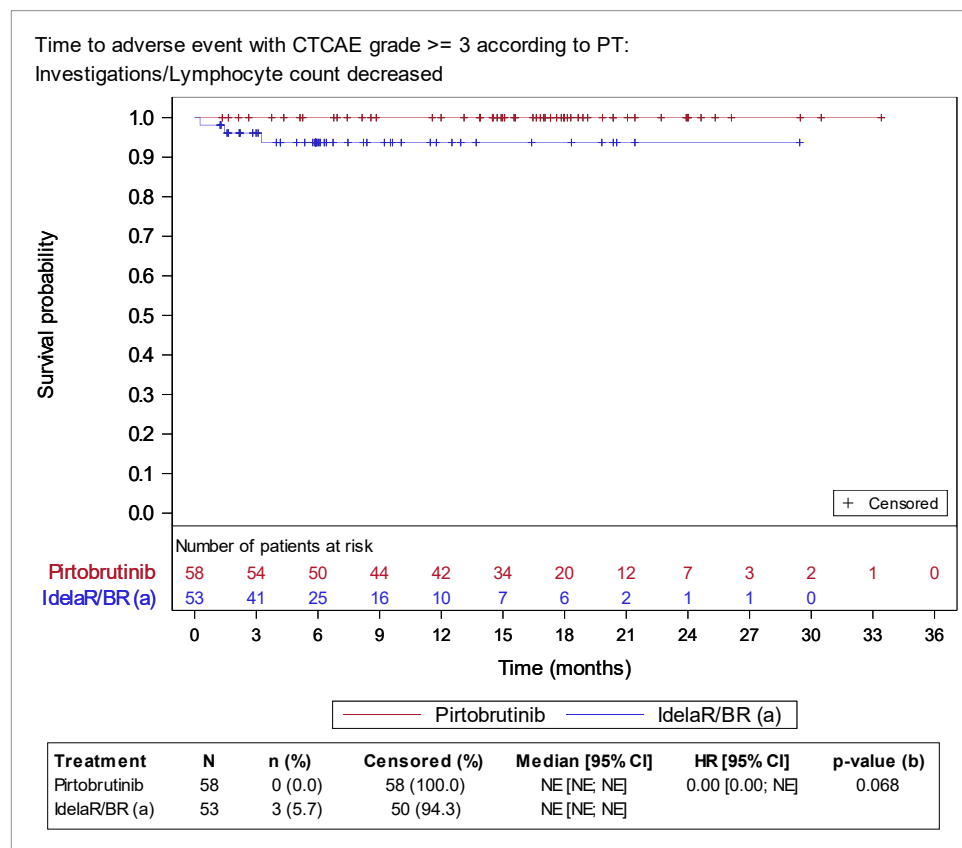
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa006_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 251: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Investigations/Lymphocyte count decreased - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

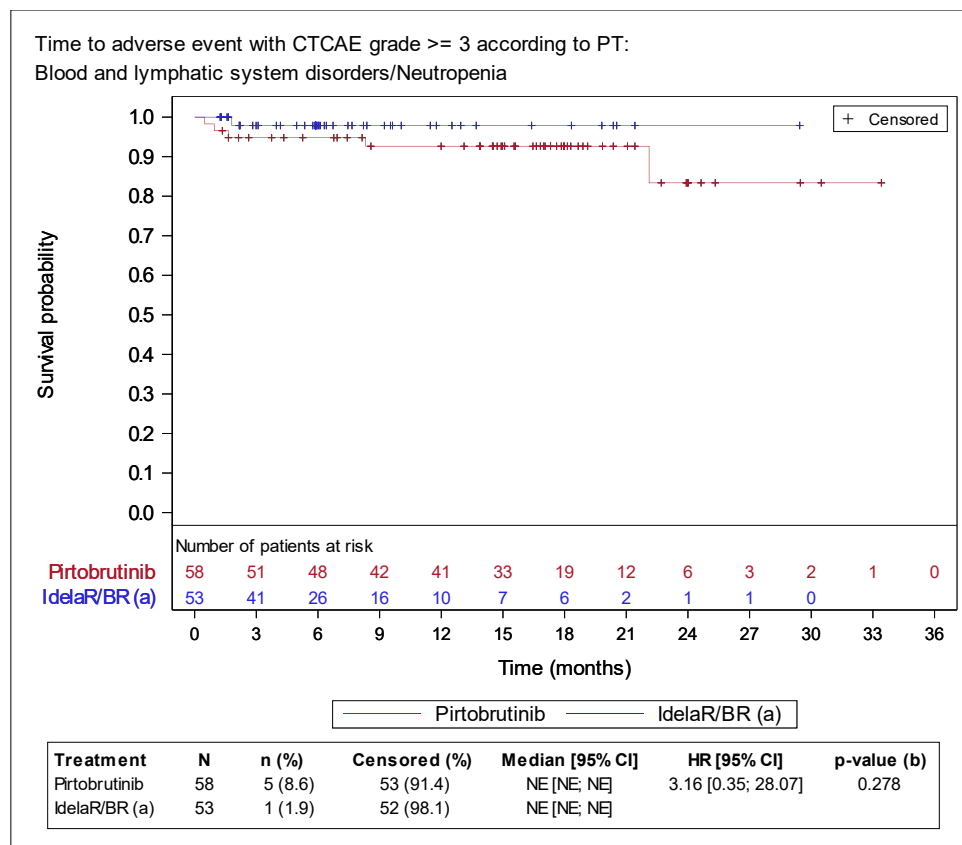
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa007_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 252: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Neutropenia - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

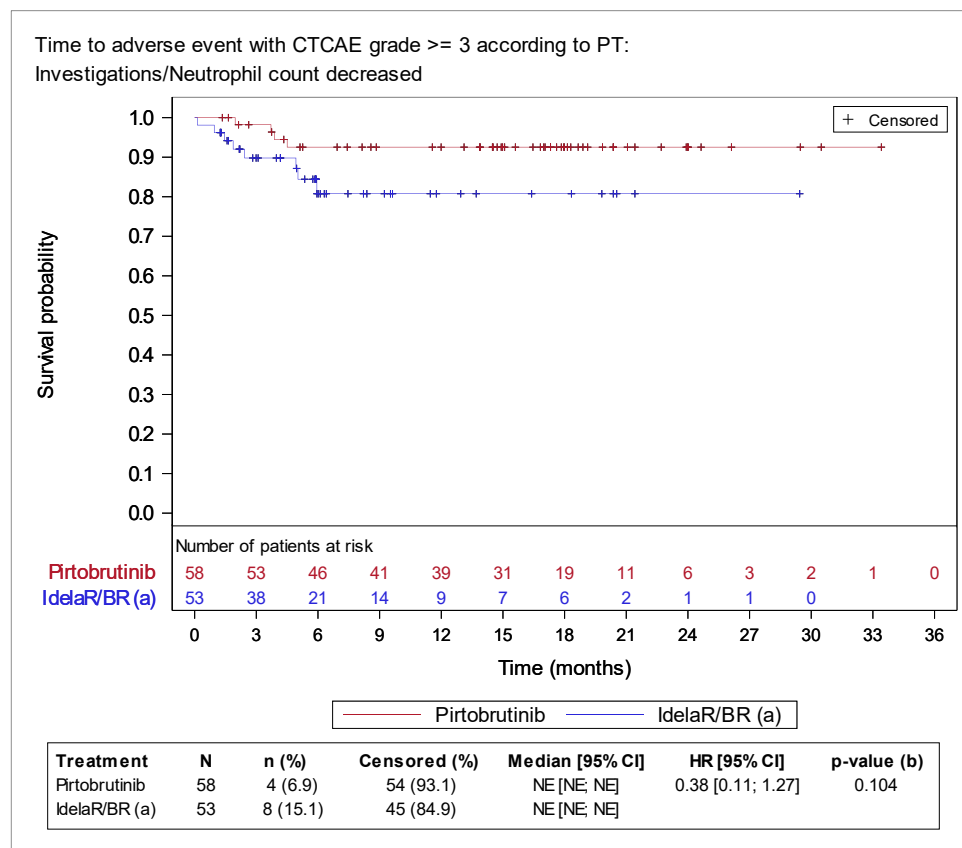
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa008_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 253: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Investigations/Neutrophil count decreased - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

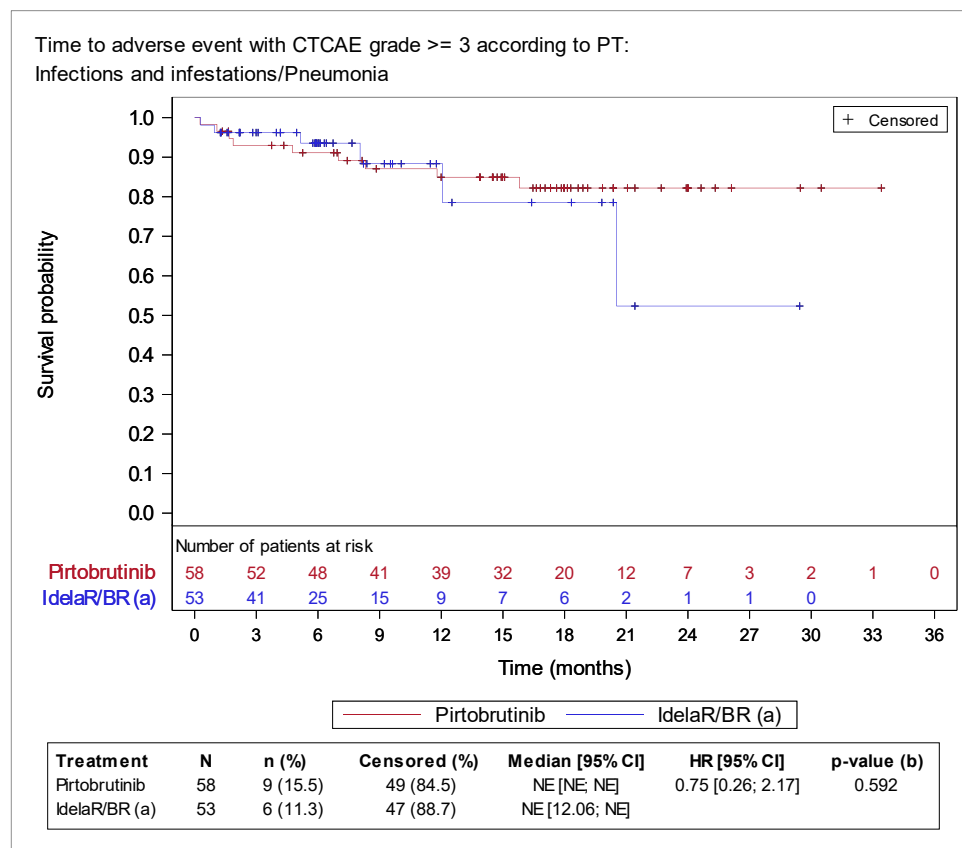
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa009_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 254: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Infections and infestations/Pneumonia - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

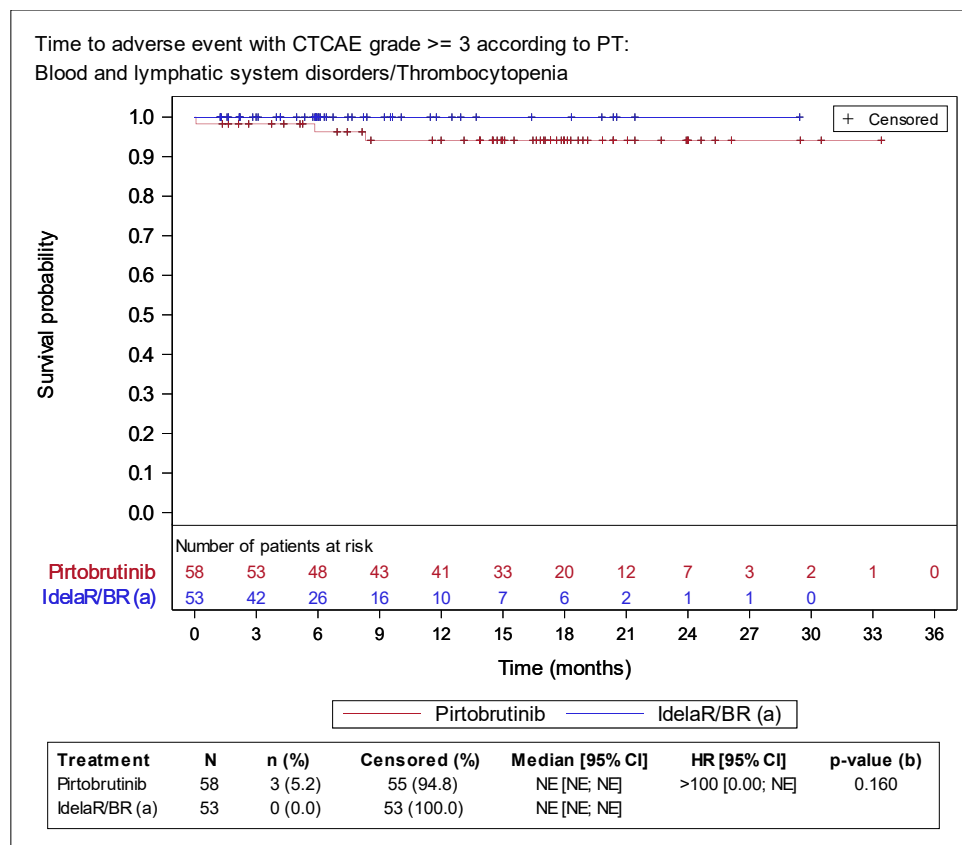
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa010_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 255: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Thrombocytopenia - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

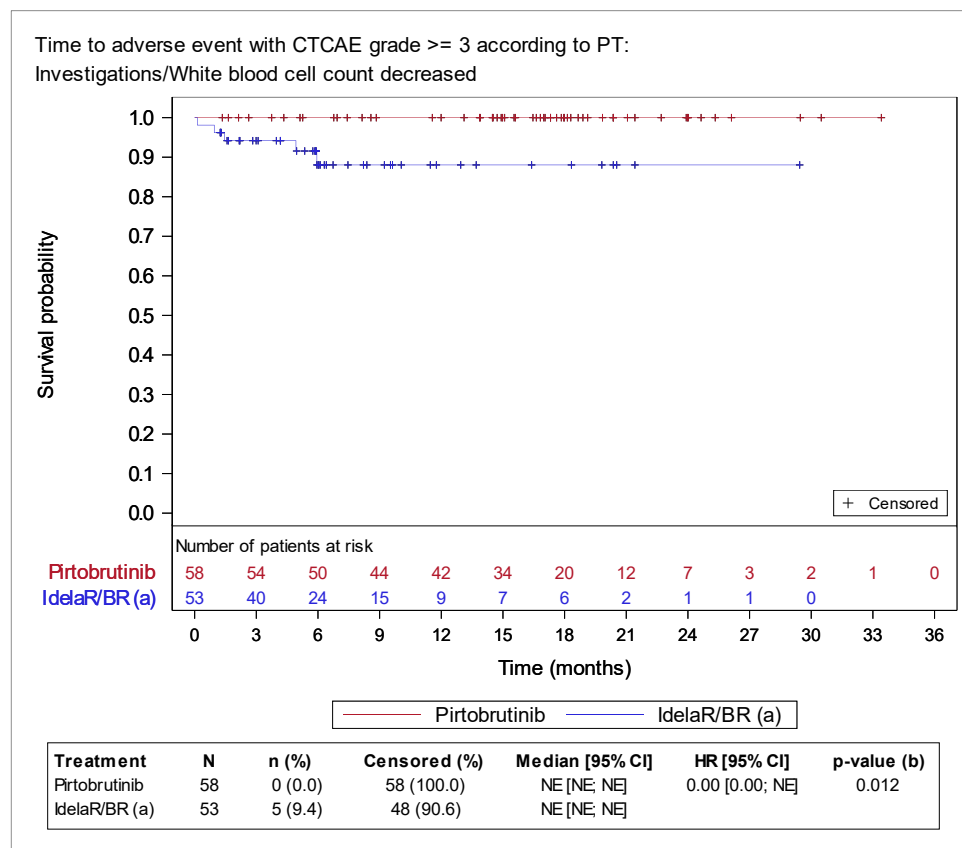
Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa011_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae

20NOV2024 / 10:08

Figure 256: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to PT: Investigations/White blood cell count decreased - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; PT: preferred term.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

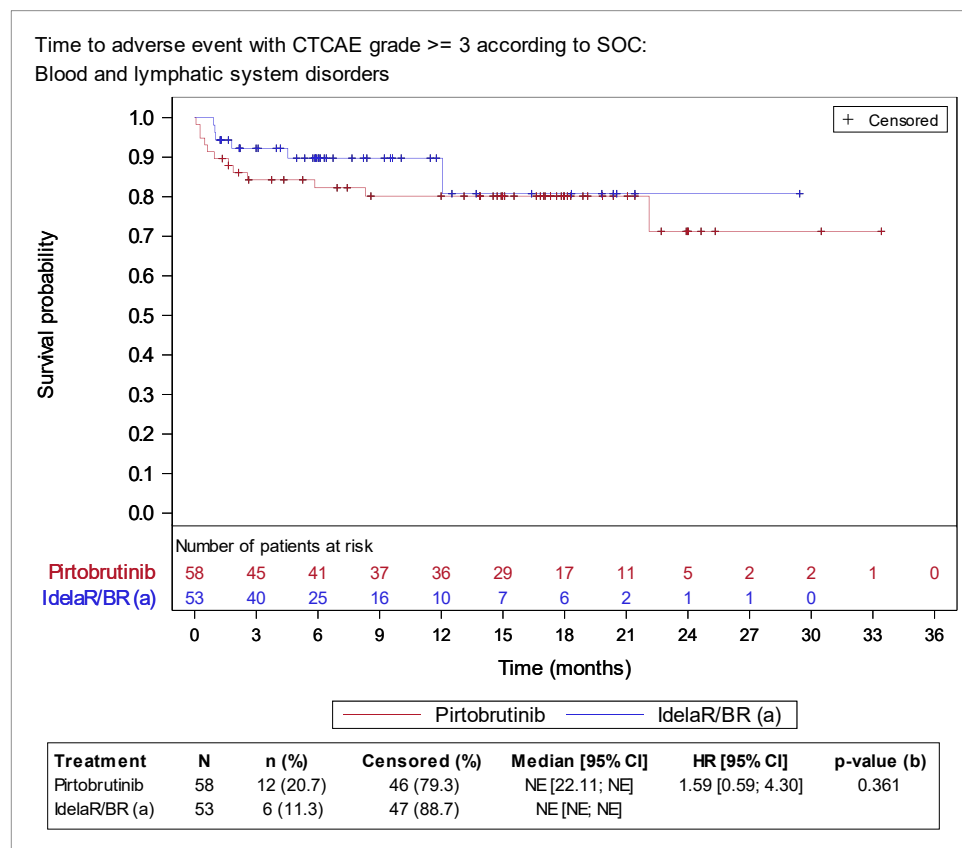
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3ppa012_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 257: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Blood and lymphatic system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

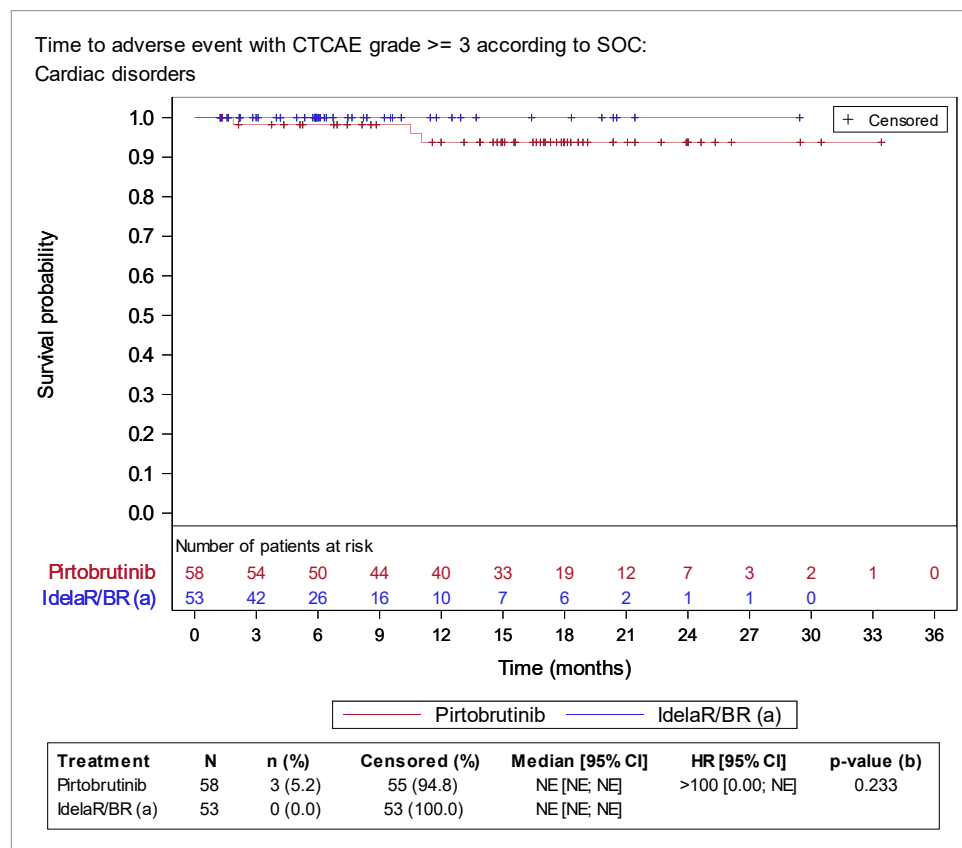
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa001_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 258: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Cardiac disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

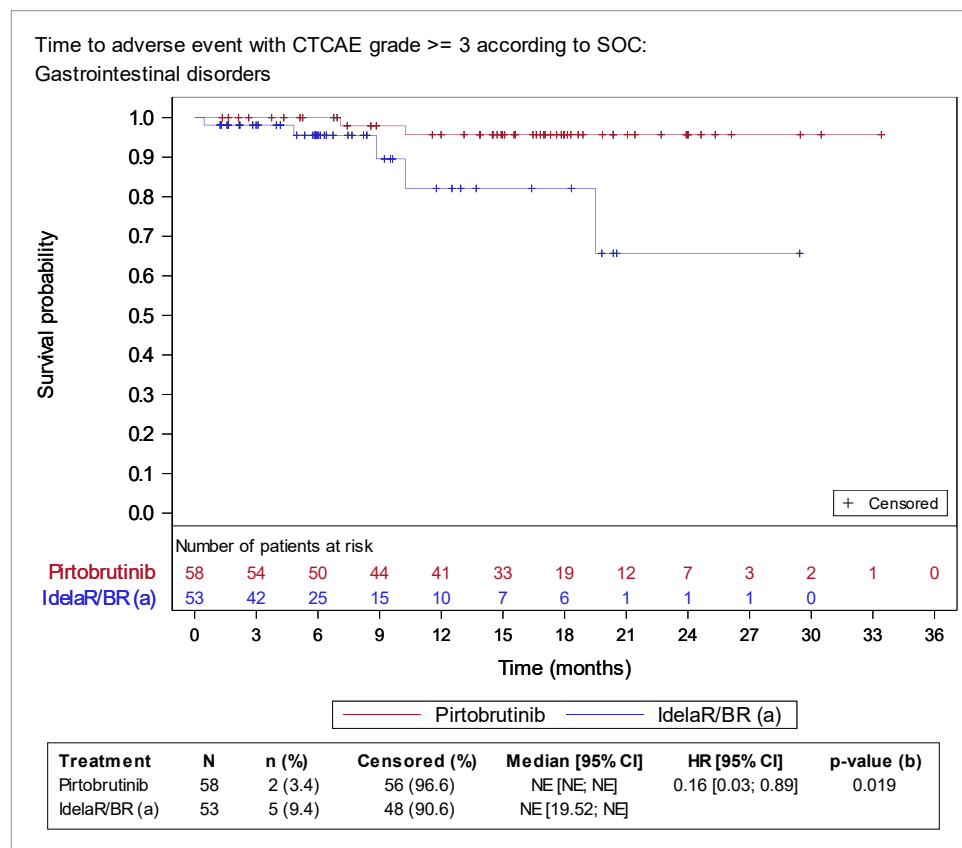
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa002_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 259: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Gastrointestinal disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

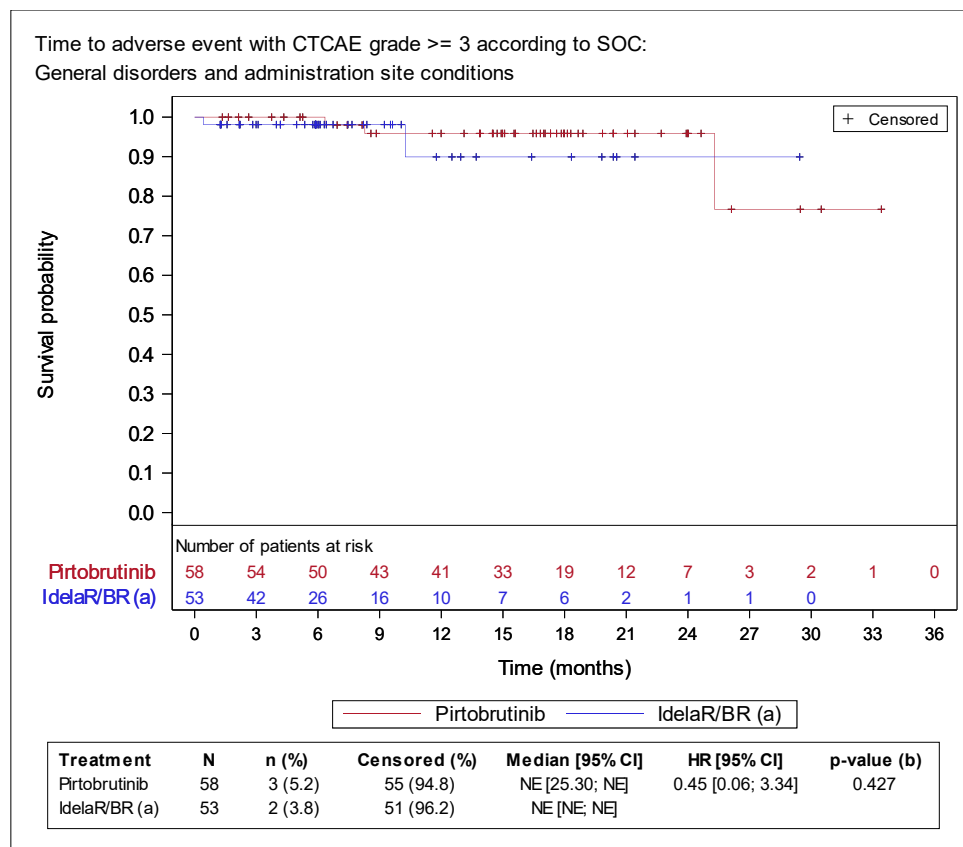
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa003_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 260: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: General disorders and administration site conditions - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

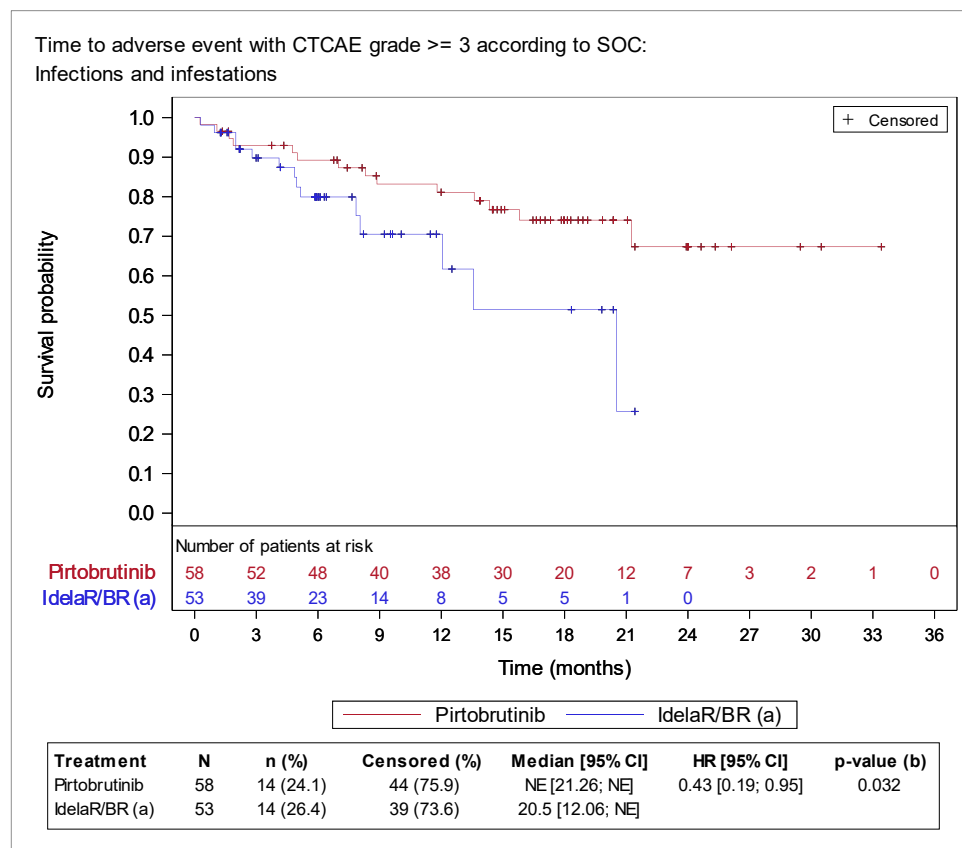
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa004_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 261: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Infections and infestations - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

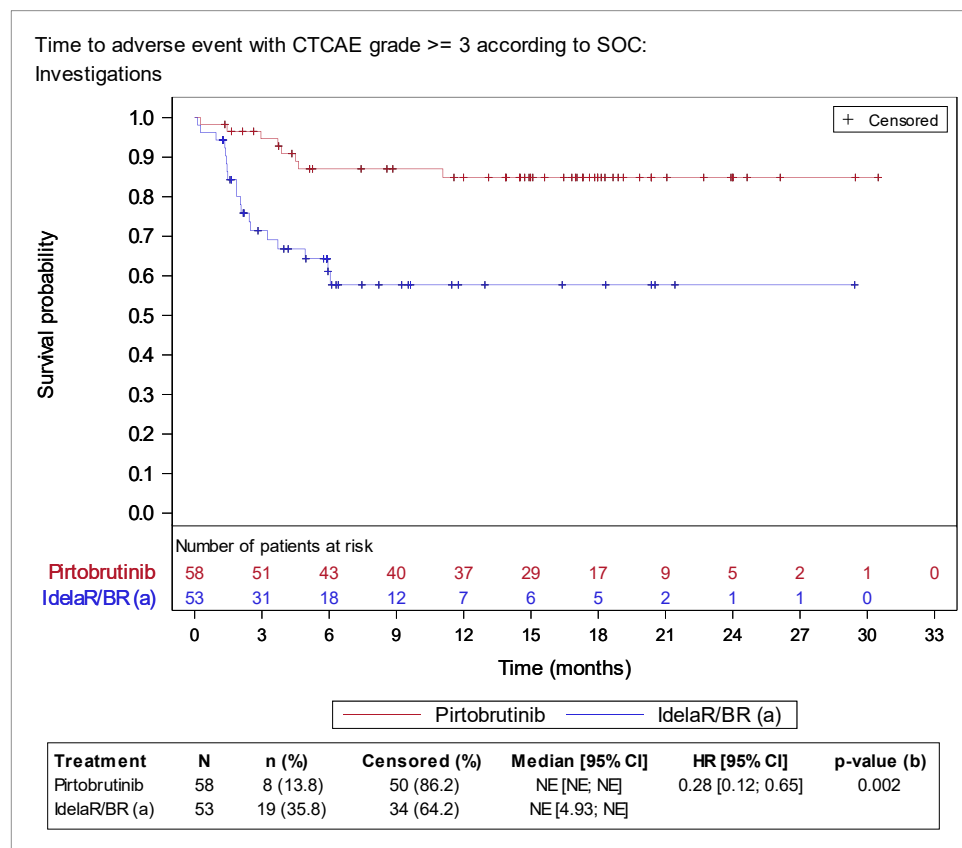
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa005_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 262: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Investigations - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

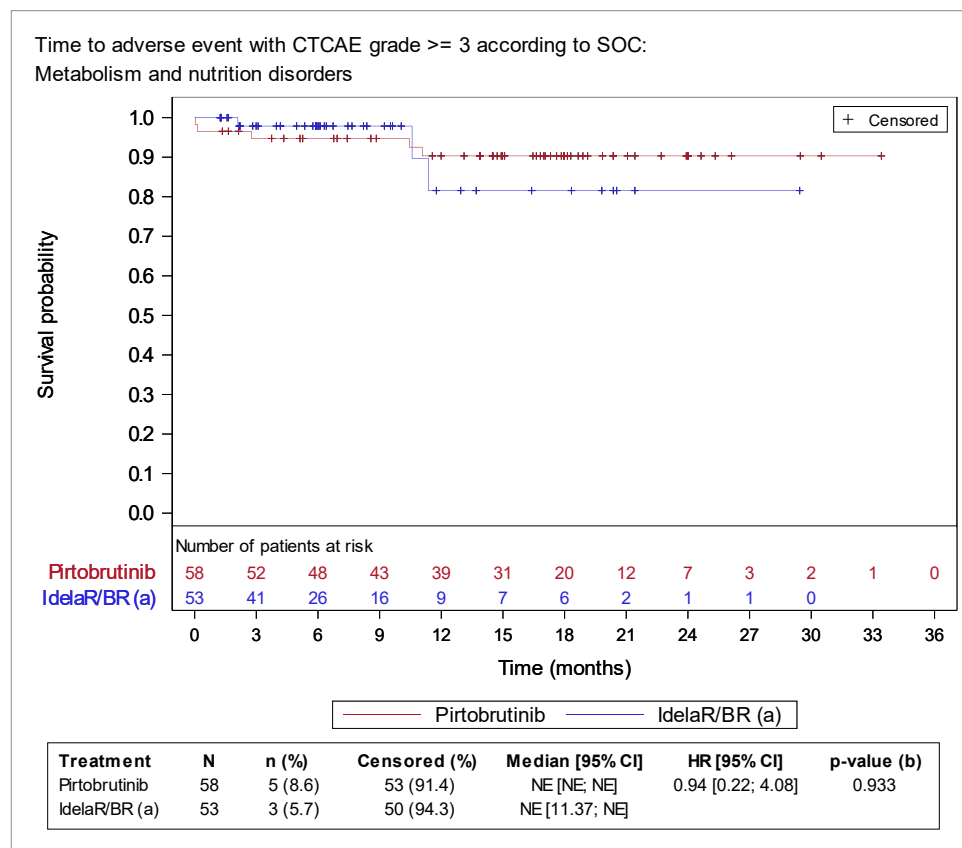
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa006_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 263: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Metabolism and nutrition disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

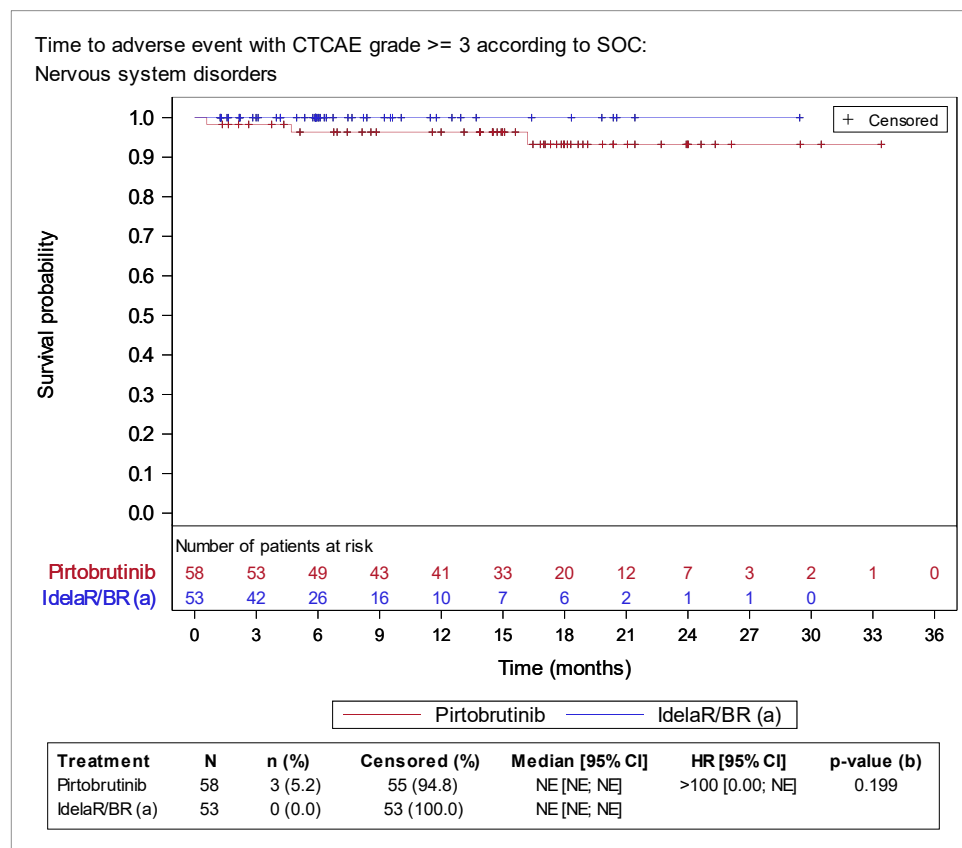
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa007_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 264: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Nervous system disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

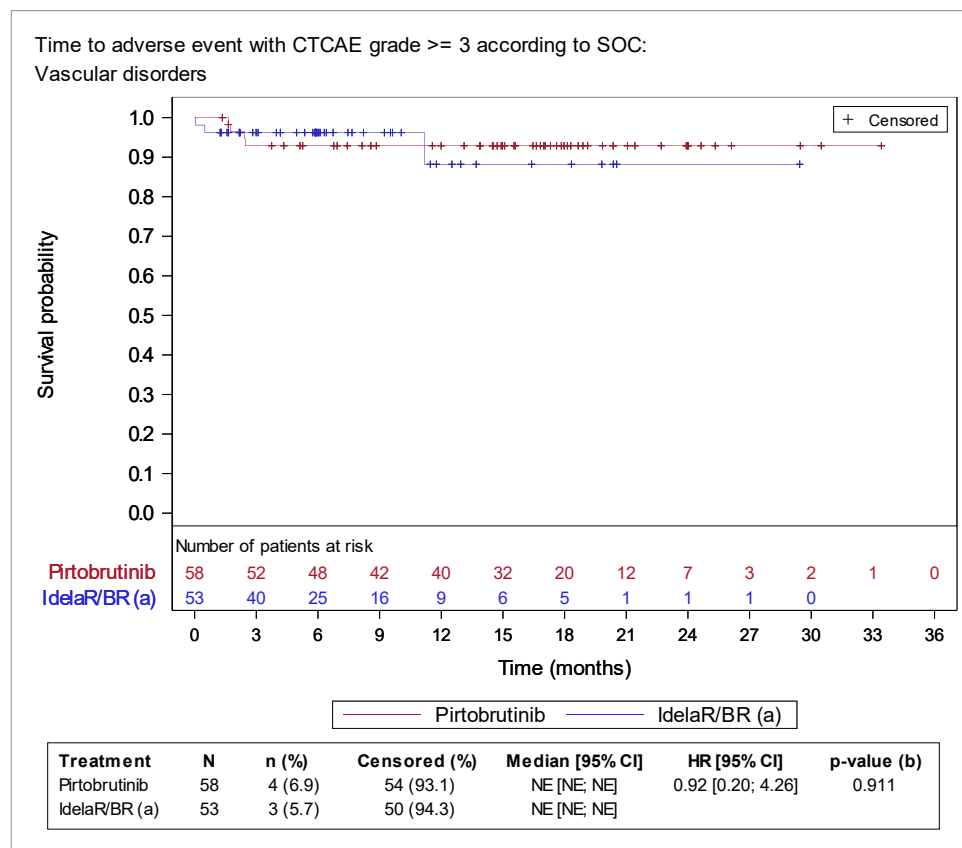
HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa008_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Figure 265: Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event with CTCAE grade ≥ 3 according to SOC: Vascular disorders - study CLL-321, Safety subpopulation A



Data cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set.

Abbreviations: CI: confidence interval; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; NE: not evaluable/not calculated; SOC: system organ class.

a: Investigator's choice of either Idelalisib in combination with Rituximab or Bendamustine in combination with Rituximab.

b: from 2-sided stratified Log-rank-Test.

HR is based on the stratified Cox proportional hazards model, using del 17p presence as strata.

Program Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/f_aespt_cutaug24.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/f_gr3spa009_safa.rtf

Dataset Location: /lilly/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/data/analysis/shared/adam_gba_cutaug24/adsl, adtteae
20NOV2024 / 10:08

Table 13: Summary of all deaths (including crossover period) - Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

		Arm A	Arm B		
		Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
All Deaths	Total	11 (19.0)	13 (24.5)	8 (24.2)	5 (25.0)
Deaths on therapy	Total	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
Reasons for death	Adverse events	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Cardiac disorder	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Adverse events related to study treatment	0	0	0	0
Deaths within 30 days of last dose of study drug	Total	2 (3.4)	6 (11.3)	4 (12.1)	2 (10.0)
Reasons for death	Adverse events	2 (3.4)	4 (7.5)	3 (9.1)	1 (5.0)
	COVID-19 pneumonia	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Clostridium difficile infection	1 (1.7)	0	0	0
	Completed suicide	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Pneumonia	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
	Respiratory failure	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Adverse events related to study treatment	0	0	0	0
	Disease Progression	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Other	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
Deaths within 31-60 days of last dose of study drug	Total	3 (5.2)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
Reasons for death	Adverse events	2 (3.4)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
	COVID-19 pneumonia	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
	Pneumonia	2 (3.4)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Adverse events related to study treatment	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
	COVID-19 pneumonia	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Arm A	Arm B		
		Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
	Disease Progression	1 (1.7)	0	0	0
Deaths on therapy or within 30 days of last dose of study drug	Total	2 (3.4)	7 (13.2)	5 (15.2)	2 (10.0)
Reasons for death	Adverse events	2 (3.4)	5 (9.4)	4 (12.1)	1 (5.0)
	Cardiac disorder	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	COVID-19 pneumonia	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Clostridium difficile infection	1 (1.7)	0	0	0
	Completed suicide	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Pneumonia	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
	Respiratory failure	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Adverse events related to study treatment	0	0	0	0
	Disease Progression	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Other	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
Deaths on therapy or within 60 days of last dose of study drug	Total	5 (8.6)	9 (17.0)	6 (18.2)	3 (15.0)
Reasons for death	Adverse events	4 (6.9)	7 (13.2)	5 (15.2)	2 (10.0)
	Cardiac disorder	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	COVID-19 pneumonia	1 (1.7)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
	Clostridium difficile infection	1 (1.7)	0	0	0
	Completed suicide	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Pneumonia	2 (3.4)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
	Respiratory failure	0	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Adverse events related to study treatment	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
	COVID-19 pneumonia	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)

		Arm A	Arm B		
		Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)	IdelaR (N=33) n (%)	BendaR (N=20) n (%)
	Disease Progression	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (3.0)	0
	Other	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
Deaths after 30 days of last dose of study drug	Total	9 (15.5)	6 (11.3)	3 (9.1)	3 (15.0)
Reasons for death	Adverse events	4 (6.9)	3 (5.7)	2 (6.1)	1 (5.0)
	COVID-19 pneumonia	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
	Pneumonia	2 (3.4)	2 (3.8)	2 (6.1)	0
	Cardiac arrest	1 (1.7)	0	0	0
	Adverse events related to study treatment	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
	COVID-19 pneumonia	0	1 (1.9)	0	1 (5.0)
	Disease Progression	2 (3.4)	2 (3.8)	1 (3.0)	1 (5.0)
	Other	3 (5.2)	1 (1.9)	0	1 (5.0)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: N: number of subjects in population; n: number of subjects within category.					

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_dthreas_cutaug24.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_dthreas_safa.rtf
 Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl_adds
 21FEB2025 / 08:16

Table 14: Treatment-emergent adverse events leading to death - Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

SOC Preferred term	Pirtobrutinib (N=58) n (%)	IdelaR or BendaR (N=53) n (%)
Treatment-emergent adverse events leading to death	4 (6.9)	3 (5.7)
Infections and infestations	4 (6.9)	2 (3.8)
Pneumonia	2 (3.4)	1 (1.9)
COVID-19 pneumonia	1 (1.7)	1 (1.9)
Clostridium difficile infection	1 (1.7)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	1 (1.9)
Respiratory failure	0 (0.0)	1 (1.9)
Data Cutoff: 29AUG2024; Safety Analysis Set. Abbreviations: n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; SOC: system organ class.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aedthsm_cutaug24.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_teaedth_safa.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adae

21FEB2025 / 08:14

Table 15: Treatment-emergent adverse events leading to death - Crossover period - Crossover Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=27) n (%)
Treatment-emergent adverse events leading to death - Crossover period	4 (14.8)
Infections and infestations	2 (7.4)
COVID-19 pneumonia	1 (3.7)
Pneumonia	1 (3.7)
Cardiac disorders	1 (3.7)
Cardiac disorder	1 (3.7)
Psychiatric disorders	1 (3.7)
Completed suicide	1 (3.7)
Data Cutoff: 29AUG2024; Crossover Safety Analysis Set. Abbreviations: n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; SOC: system organ class.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aexsm_cutaug24.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_teaedthx_safxa.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adae
 21FEB2025 / 08:15

Table 16: Treatment-emergent adverse events - Crossover period - Crossover Safety subpopulation A - LOXO-BTK-20020 (J2N-OX-JZNN)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=27) n (%)
Treatment-emergent adverse events - Crossover period	22 (81.5)
Infections and infestations	11 (40.7)
Pneumonia	5 (18.5)
Respiratory tract infection	3 (11.1)
Acute sinusitis	1 (3.7)
COVID-19	1 (3.7)
COVID-19 pneumonia	1 (3.7)
Clostridium difficile infection	1 (3.7)
Ear infection	1 (3.7)
Gastrointestinal infection	1 (3.7)
Herpes zoster	1 (3.7)
Otitis media	1 (3.7)
Pharyngitis	1 (3.7)
Pneumonia viral	1 (3.7)
Rhinitis	1 (3.7)
Tooth infection	1 (3.7)
Upper respiratory tract infection	1 (3.7)
Urinary tract infection	1 (3.7)
Gastrointestinal disorders	6 (22.2)
Diarrhoea	3 (11.1)
Abdominal pain upper	2 (7.4)
Vomiting	2 (7.4)
Colitis	1 (3.7)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=27) n (%)
Constipation	1 (3.7)
Mouth ulceration	1 (3.7)
Nausea	1 (3.7)
Toothache	1 (3.7)
Investigations	6 (22.2)
Lymphocyte count increased	2 (7.4)
Blood creatinine increased	1 (3.7)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (3.7)
Blood uric acid increased	1 (3.7)
Gamma-glutamyltransferase	1 (3.7)
Neutrophil count decreased	1 (3.7)
Platelet count decreased	1 (3.7)
SARS-CoV-2 test positive	1 (3.7)
Weight increased	1 (3.7)
White blood cell count decreased	1 (3.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (22.2)
Arthralgia	3 (11.1)
Muscle spasms	2 (7.4)
Arthritis	1 (3.7)
Back pain	1 (3.7)
Myalgia	1 (3.7)
Nervous system disorders	6 (22.2)
Headache	2 (7.4)
Ageusia	1 (3.7)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=27) n (%)
Lethargy	1 (3.7)
Memory impairment	1 (3.7)
Neuropathy peripheral	1 (3.7)
Paraesthesia	1 (3.7)
Syncope	1 (3.7)
Ear and labyrinth disorders	5 (18.5)
Ear congestion	1 (3.7)
Ear pain	1 (3.7)
Excessive cerumen production	1 (3.7)
Tinnitus	1 (3.7)
Vertigo	1 (3.7)
General disorders and administration site conditions	5 (18.5)
Pyrexia	4 (14.8)
Chills	2 (7.4)
Gait disturbance	1 (3.7)
Malaise	1 (3.7)
Peripheral swelling	1 (3.7)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (18.5)
Contusion	5 (18.5)
Arthropod bite	1 (3.7)
Concussion	1 (3.7)
Craniofacial fracture	1 (3.7)
Fall	1 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (18.5)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=27) n (%)
Acne	1 (3.7)
Night sweats	1 (3.7)
Psoriasis	1 (3.7)
Rash	1 (3.7)
Rash maculo-papular	1 (3.7)
Rash pruritic	1 (3.7)
Skin haemorrhage	1 (3.7)
Solar dermatitis	1 (3.7)
Blood and lymphatic system disorders	4 (14.8)
Anaemia	2 (7.4)
Neutropenia	2 (7.4)
Thrombocytopenia	1 (3.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (14.8)
Rhinitis allergic	2 (7.4)
Asthma	1 (3.7)
Interstitial lung disease	1 (3.7)
Nasal congestion	1 (3.7)
Metabolism and nutrition disorders	2 (7.4)
Decreased appetite	1 (3.7)
Hypoalbuminaemia	1 (3.7)
Psychiatric disorders	2 (7.4)
Completed suicide	1 (3.7)
Depression	1 (3.7)
Renal and urinary disorders	2 (7.4)

SOC Preferred term	Arm B IdelaR or BendaR Crossover to Pirtobrutinib (N=27) n (%)
Hydronephrosis	1 (3.7)
Urinary retention	1 (3.7)
Cardiac disorders	1 (3.7)
Cardiac disorder	1 (3.7)
Reproductive system and breast disorders	1 (3.7)
Genitourinary syndrome of menopause	1 (3.7)
Surgical and medical procedures	1 (3.7)
Tooth extraction	1 (3.7)
Vascular disorders	1 (3.7)
Haematoma	1 (3.7)
Data Cutoff: 29AUG2024; Crossover Safety Analysis Set. Abbreviations: n: number of patients with event; N: total number of patients in analysis; SOC: system organ class.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/programs/tfl/primary/t_aexsm_cutaug24.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/misc13/output/shared/tfl_gba_cutaug24/t_teaex_safxa.rtf
 Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527727/j2n_ox_jznn/csr3/data/analysis/shared/adsl, adae
 21FEB2025 / 08:15

Anhang 4-G3: Überblick EORTC QLQ-C30 Skalen

EORTC QLQ-C30 Version 3					
Item	Question	Domain	Item	Question	Domain
1	Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	Physical functioning (PF)	17	Have you had diarrhea?	Diarrhea
2	Do you have any trouble taking a long walk?		18	Were you tired?	Fatigue
3	Do you have any trouble taking a short walk outside of the house?		19	Did pain interfere with your daily activities?	Pain
4	Do you need to stay in bed or a chair during the day?		20	Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	Cognitive functioning
5	Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?		21	Did you feel tense?	Emotional functioning
6	Were you limited in doing either your work or other daily activities?	Role functioning	22	Did you worry?	
7	Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?		23	Did you feel irritable?	
8	Were you short of breath?	Dyspnea	24	Did you feel depressed?	Cognitive functioning
9	Have you had pain?	Pain	25	Have you had difficulty remembering things?	
10	Did you need to rest?	Fatigue	26	Has your physical condition or medical treatment interfered with your family life?	Social functioning
11	Have you had trouble sleeping?	Insomnia	27	Has your physical condition or medical treatment interfered with your social activities?	
12	Have you felt weak?	Fatigue	28	Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	Financial difficulties
13	Have you lacked appetite?	Appetite loss	29	How would you rate your overall health during the past week?	Global health status/QoL (GHS/QoL)
14	Have you felt nauseated?	Nausea and vomiting	30	How would you rate your overall quality of life during the past week?	
15	Have you vomited?				
16	Have you been constipated?	Constipation			

EORTC Item Library 58		
Item	Question	
1	Have you had fevers or chills?	
2	Did you have night sweats?	
3	Have you had a lack of energy?	
4	Have you felt drowsy?	
5	Have you had sudden tiredness?	

- Quality of Life based on EORTC QLQ-C30
- Symptoms based on EORTC QLQ-C30
- CLL/SLL symptoms
- Fatigue
- B Symptoms