

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 B

Als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	22
Abkürzungsverzeichnis	35
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	40
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	41
4.2 Methodik.....	61
4.2.1 Fragestellung.....	61
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	66
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	69
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	70
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	70
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	71
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	72
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	72
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	75
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	75
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	76
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	92
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	93
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	94
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	99
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	101
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	101
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	102
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	106
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	108
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	110
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	111
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	111
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	114
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	115
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	115
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	115

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	115
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	115
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	117
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	119
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche	120
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	121
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	122
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	122
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	124
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	125
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	125
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	125
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	126
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	128
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	130
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	131
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	131
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	133
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	133
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	136
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	138
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	141
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	141
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	156
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	158
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	158
4.3.2.3.3.1.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	159
4.3.2.3.3.1.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	166
4.3.2.3.3.1.3	Ansprechen – weitere Untersuchungen	178
4.3.2.3.3.1.4	Komplette Remissionsrate – weitere Untersuchungen	198
4.3.2.3.3.1.5	Partielle Remissionsrate – weitere Untersuchungen	203
4.3.2.3.3.1.6	Minimale Resterkrankungsrate – weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.3.3.1.7	Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl – weitere Untersuchungen	212
4.3.2.3.3.1.8	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung – weitere Untersuchungen	215
4.3.2.3.3.1.9	Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.3.1.9.1	EORTC QLQ-C30.....	236

4.3.2.3.3.1.9.2	EQ-5D-VAS	325
4.3.2.3.3.1.9.3	MDASI	348
4.3.2.3.3.1.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	360
4.3.2.3.3.1.11	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	425
4.3.2.3.3.1.11.1	Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten).....	427
4.3.2.3.3.1.11.2	Häufigste Unerwünschte Ereignisse	433
4.3.2.3.3.1.11.3	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	453
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	461
4.3.2.3.3.2.1	Gesamtüberleben – Subgruppen	462
4.3.2.3.3.2.2	Progressionsfreies Überleben – Subgruppen	465
4.3.2.3.3.2.3	Ansprechen – Subgruppen	468
4.3.2.3.3.2.4	Komplette Remissionsrate – Subgruppen.....	473
4.3.2.3.3.2.5	Partielle Remissionsrate – Subgruppen	476
4.3.2.3.3.2.6	Minimale Resterkrankungsrate – Subgruppen	479
4.3.2.3.3.2.7	Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl – Subgruppen	481
4.3.2.3.3.2.8	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung – Subgruppen ...	483
4.3.2.3.3.2.9	Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI – Subgruppen	486
4.3.2.3.3.2.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Subgruppen.....	536
4.3.2.3.3.2.11	Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen	562
4.3.2.3.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	572
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	591
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	591
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	593
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	611
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	613
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	613
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	613
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	614
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	614
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	616
4.7	Referenzliste.....	617
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		625
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		634
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		643
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		655
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		757
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		773
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen		823

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	41
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens für Mortalität	49
Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens für Morbidität	49
Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens für Symptomatik.....	51
Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens für Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	53
Tabelle 4-7: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit	54
Tabelle 4-8: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	62
Tabelle 4-9: Aufdosierungsschema für die Behandlung mit Venetoclax	62
Tabelle 4-10: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Venetoclax in der Monotherapie	64
Tabelle 4-11: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-12: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax als Monotherapie.....	78
Tabelle 4-13: Response-Kriterien gemäß Studienprotokoll in Anlehnung an iwCLL-Richtlinien	81
Tabelle 4-14: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung zu Venetoclax als Monotherapie	96
Tabelle 4-15: Im Dossier nicht dargestellte Subgruppenmerkmale für Venetoclax als Monotherapie	97
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	113
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche.....	116
Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	117
Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche.....	119
Tabelle 4-31: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	120
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	122
Tabelle 4-33: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	122
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	123
Tabelle 4-36: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	124
Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-40: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	131
Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	131
Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
Tabelle 4-44: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133

Tabelle 4-45: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-46: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-47: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie für Teilpopulation I, ITT-Population)	145
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie für Teilpopulation II, ITT-Population)	146
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika für Teilpopulation I, ITT-Population)	147
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika für Teilpopulation II, ITT-Population)	150
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer (Monate) für Teilpopulation I, Safety-Population).....	152
Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer (Monate) für Teilpopulation II, Safety-Population).....	152
Tabelle 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 1)	158
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 2)	158
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	159
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	166
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-66: Ergebnisse für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-67: Ergebnisse für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-68: Ergebnisse für PFS (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-69: Ergebnisse für PFS (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Ansprechen.....	178
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-72: Ergebnisse für ORR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-73: Ergebnisse für ORR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-74: Ergebnisse für ORR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-75: Ergebnisse für ORR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Ansprechdauer (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Ansprechdauer (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Komplette Remissionsrate	198
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Komplette Remissionsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199

Tabelle 4-86: Ergebnisse für CR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-87: Ergebnisse für CR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-88: Ergebnisse für CR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-89: Ergebnisse für CR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Partielle Remissionsrate	203
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Partielle Remissionsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-92: Ergebnisse für PR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-93: Ergebnisse für PR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-94: Ergebnisse für PR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-95: Ergebnisse für PR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-96: Operationalisierung von Minimale Resterkrankungsrate	208
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Minimale Resterkrankungsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate in Blut und/oder Knochenmark für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate in Blut und/oder Knochenmark für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl	212
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung.....	215
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-107: Operationalisierung von Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI.....	222
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-110: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-111: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-112: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	233
Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des MDASI für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Mittlere Veränderung zu Baseline und MMRM-Analyse für Woche 96) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Mittlere Veränderung zu Baseline und MMRM-Analyse für Woche 96) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-116: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-117: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-118: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4-119: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-120: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-121: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263

Tabelle 4-122: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-123: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-124: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-125: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-126: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-127: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-128: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-129: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-130: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-131: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-132: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Tabelle 4-133: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287
Tabelle 4-134: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-135: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	291

Tabelle 4-136: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	293
Tabelle 4-137: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	295
Tabelle 4-138: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297
Tabelle 4-139: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	299
Tabelle 4-140: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	301
Tabelle 4-141: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	303
Tabelle 4-142: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	305
Tabelle 4-143: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Tabelle 4-144: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	309
Tabelle 4-145: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311
Tabelle 4-146: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	313
Tabelle 4-147: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	315
Tabelle 4-148: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	317
Tabelle 4-149: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	319

Tabelle 4-150: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	321
Tabelle 4-151: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	323
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EQ-5D-VAS für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	325
Tabelle 4-153: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330
Tabelle 4-154: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	332
Tabelle 4-155: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	334
Tabelle 4-156: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)	336
Tabelle 4-157: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)	338
Tabelle 4-158: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	340
Tabelle 4-159: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Tabelle 4-160: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)	344
Tabelle 4-161: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)	346
Tabelle 4-162: Ergebnisse für Symptomatik anhand des MDASI für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	348
Tabelle 4-163: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	350
Tabelle 4-164: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)	351

Tabelle 4-165: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	352
Tabelle 4-166: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse).....	353
Tabelle 4-167: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	355
Tabelle 4-168: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)	356
Tabelle 4-169: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	357
Tabelle 4-170: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse).....	358
Tabelle 4-171: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	360
Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	362
Tabelle 4-173: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Mittlere Veränderung zu Baseline und MMRM-Analyse für Woche 96) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	363
Tabelle 4-174: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Mittlere Veränderung zu Baseline und MMRM-Analyse für Woche 96) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	373
Tabelle 4-175: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	377
Tabelle 4-176: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	379
Tabelle 4-177: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	381
Tabelle 4-178: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	383

Tabelle 4-179: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	385
Tabelle 4-180: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	387
Tabelle 4-181: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	389
Tabelle 4-182: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	391
Tabelle 4-183: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	393
Tabelle 4-184: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	395
Tabelle 4-185: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	397
Tabelle 4-186: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	399
Tabelle 4-187: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	401
Tabelle 4-188: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	403
Tabelle 4-189: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	405
Tabelle 4-190: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	407
Tabelle 4-191: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	409
Tabelle 4-192: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	411

Tabelle 4-193: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	413
Tabelle 4-194: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	415
Tabelle 4-195: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	417
Tabelle 4-196: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	419
Tabelle 4-197: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	421
Tabelle 4-198: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	423
Tabelle 4-199: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	425
Tabelle 4-200: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	426
Tabelle 4-201: Ergebnisse für UE für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	427
Tabelle 4-202: Ergebnisse für UE aus weiteren Untersuchungen für Teilpopulation II mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	428
Tabelle 4-203: Ergebnisse für SUE für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	428
Tabelle 4-204: Ergebnisse für SUE für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	429
Tabelle 4-205: Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	429
Tabelle 4-206: Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	430
Tabelle 4-207: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	431
Tabelle 4-208: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	431
Tabelle 4-209: Ergebnisse für häufigste Unerwünschte Ereignisse (≥ 15 % der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433

Tabelle 4-210: Ergebnisse für häufigste Unerwünschte Ereignisse (≥ 15 % der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	442
Tabelle 4-211: Ergebnisse für häufigste Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (≥ 10 % der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	445
Tabelle 4-212: Ergebnisse für häufigste Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (≥ 10 % der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	446
Tabelle 4-213: Ergebnisse für häufigste Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 10 % der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	447
Tabelle 4-214: Ergebnisse für häufigste Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 10 % der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	450
Tabelle 4-215: Ergebnisse für Tumorlysesyndrom für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	453
Tabelle 4-216: Ergebnisse für Tumorlysesyndrom für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	454
Tabelle 4-217: Ergebnisse für Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	454
Tabelle 4-218: Ergebnisse für Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	455
Tabelle 4-219: Ergebnisse für Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	455
Tabelle 4-220: Ergebnisse für Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	456
Tabelle 4-221: Ergebnisse für sekundäres Primärmalignom für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	457
Tabelle 4-222: Ergebnisse für sekundäres Primärmalignom für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	458
Tabelle 4-223: Ergebnisse für medikamenteninduzierte Leberschädigung für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	458
Tabelle 4-224: Ergebnisse für medikamenteninduzierte Leberschädigung für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	459
Tabelle 4-225: Ergebnisse für Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	459
Tabelle 4-226: Ergebnisse für Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	460
Tabelle 4-227: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Gesamtüberleben	462
Tabelle 4-228: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	463

Tabelle 4-229: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Progressionsfreies Überleben	465
Tabelle 4-230: Ergebnisse für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	466
Tabelle 4-231: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Ansprechen	468
Tabelle 4-232: Ergebnisse für ORR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	469
Tabelle 4-233: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	470
Tabelle 4-234: Ergebnisse für Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	471
Tabelle 4-235: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Komplette Remissionsrate	473
Tabelle 4-236: Ergebnisse für CR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	474
Tabelle 4-237: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Partielle Remissionsrate... ..	476
Tabelle 4-238: Ergebnisse für PR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	477
Tabelle 4-239: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Minimale Resterkrankungsrate	479
Tabelle 4-240: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate in Blut und/oder Knochenmark für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	480
Tabelle 4-241: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl.....	481
Tabelle 4-242: Ergebnisse für Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl für Teilpopulation I (Studie M13-982) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	482
Tabelle 4-243: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung	483
Tabelle 4-244: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	484
Tabelle 4-245: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI.....	486
Tabelle 4-246: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	489
Tabelle 4-247: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	506

Tabelle 4-248: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	507
Tabelle 4-249: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	508
Tabelle 4-250: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	509
Tabelle 4-251: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	510
Tabelle 4-252: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	511
Tabelle 4-253: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	512
Tabelle 4-254: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	513
Tabelle 4-255: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	514
Tabelle 4-256: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	515
Tabelle 4-257: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	516
Tabelle 4-258: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	517
Tabelle 4-259: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	518
Tabelle 4-260: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	519
Tabelle 4-261: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	520

Tabelle 4-262: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	521
Tabelle 4-263: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	522
Tabelle 4-264: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	523
Tabelle 4-265: Ergebnisse für EQ-5D-VAS für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	524
Tabelle 4-266: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	526
Tabelle 4-267: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	527
Tabelle 4-268: Ergebnisse für MDASI für Teilpopulation I (Studie M13-982) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	528
Tabelle 4-269: Ergebnisse für MDASI Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I (Studie M13-982) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	532
Tabelle 4-270: Ergebnisse für MDASI Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I (Studie M13-982) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	534
Tabelle 4-271: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30	536
Tabelle 4-272: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	538
Tabelle 4-273: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	549
Tabelle 4-274: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	550
Tabelle 4-275: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	551
Tabelle 4-276: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	553

Tabelle 4-277: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	554
Tabelle 4-278: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	555
Tabelle 4-279: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	556
Tabelle 4-280: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	557
Tabelle 4-281: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	558
Tabelle 4-282: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	559
Tabelle 4-283: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	560
Tabelle 4-284: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	561
Tabelle 4-285: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse.	562
Tabelle 4-286: Ergebnisse für UE für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	563
Tabelle 4-287: Ergebnisse für SUE für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	564
Tabelle 4-288: Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	565
Tabelle 4-289: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	566
Tabelle 4-290: Ergebnisse für Tumorlysesyndrom (UESI) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	567
Tabelle 4-291: Ergebnisse für Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) (UESI) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen	568
Tabelle 4-292: Ergebnisse für Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) (UESI) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	569
Tabelle 4-293: Ergebnisse für sekundäres Primärmalignom (UESI) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	570

Tabelle 4-294: Ergebnisse für Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen.....	571
Tabelle 4-295: Ergebniszusammenfassung zu den kategorialen Endpunkten	573
Tabelle 4-296: Ergebniszusammenfassung zu den Time-to-Event-Endpunkten	575
Tabelle 4-297: Ergebniszusammenfassung zu den stetigen Endpunkten.....	580
Tabelle 4-298: Ausmaß des Zusatznutzens für Mortalität	596
Tabelle 4-299: Ausmaß des Zusatznutzens für Morbidität	597
Tabelle 4-300: Ausmaß des Zusatznutzens für Symptomatik.....	598
Tabelle 4-301: Ausmaß des Zusatznutzens für Gesundheitsbezogene Lebensqualität	600
Tabelle 4-302: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit	602
Tabelle 4-303: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	612
Tabelle 4-304 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausgeschlossene Volltexte.....	643
Tabelle 4-305 (Anhang): Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Ausgeschlossene Volltexte	646
Tabelle 4-306 (Anhang): Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien – Ausgeschlossene Volltexte.....	649
Tabelle 4-307 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen – Ausgeschlossene Volltexte	652
Tabelle 4-308 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT).....	655
Tabelle 4-309 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche).....	680
Tabelle 4-310 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien).....	705
Tabelle 4-311 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach weiteren Unterlagen)	730
Tabelle 4-312 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M13-982	757
Tabelle 4-313 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-032	767
Tabelle 4-314 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M13-982	774
Tabelle 4-315 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M14-032	795

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben als Ziel einer CLL-Behandlung nach Hallek et al. 2008	86
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche	118
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	162
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	163
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	163
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	165
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	170
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	170
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch den Prüfarzt aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	171
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	172
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch das IRC in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	174
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch das IRC in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	175
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch das IRC aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	175
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch das IRC in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	177

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	190
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	191
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch den Prüfarzt aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	191
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	193
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch das IRC in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	195
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch das IRC in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	195
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch das IRC aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	196
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	197
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	214
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	218
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	219
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	219
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	221
Abbildung 32: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M13-982 (Teilpopulation I)	245
Abbildung 33: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation I)	246
Abbildung 34: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus den gepoolten Daten (Teilpopulation I)	247
Abbildung 35: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation II)	252
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	254
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	254

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	255
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	256
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	258
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	258
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	259
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	260
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	262
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	262
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	263
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	264
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	266
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	266
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	267
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	268

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	270
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	270
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	271
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	272
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	274
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	274
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	275
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	276
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	278
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	278
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	279
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	280
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	282
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	282

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	283
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	284
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	286
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	286
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	287
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	288
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	290
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	290
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	291
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	292
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	294
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	294
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	295
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	296

Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	298
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	298
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	299
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	300
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	302
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	302
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	303
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	304
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	306
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	306
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	307
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	308
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	310
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	310

Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	311
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	312
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	314
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	314
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	315
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	316
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	318
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	318
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	319
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	320
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	322
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	322
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	323
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	324

Abbildung 108: Verlauf des EQ-5D-VAS erhoben in der Studie M13-982 (Teilpopulation I)	327
Abbildung 109: Verlauf des EQ-5D-VAS erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation I)	328
Abbildung 110: Verlauf des EQ-5D-VAS in den gepoolten Daten (Teilpopulation I)	329
Abbildung 111: Verlauf des EQ-5D-VAS erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation II)	331
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	333
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	333
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	334
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	335
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	337
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	337
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	338
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	339
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	341
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	341
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	342
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	343
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	345
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	345
Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	346

Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	347
Abbildung 128: Verlauf der Bewertungen von Symptomschwere und Beeinträchtigungsschwere des MDASI erhoben in der Studie M13-982 (Teilpopulation I). 349	
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	350
Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Zunahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	352
Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung „Zeit bis zur Verbesserung“ (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	353
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung „Zeit bis zur Verbesserung“ (Abnahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	354
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	355
Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Zunahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	356
Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad „Zeit bis zur Verbesserung“ (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	357
Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad „Zeit bis zur Verbesserung“ (Abnahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	358
Abbildung 137: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M13-982 (Teilpopulation I)	370
Abbildung 138: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation I)	371
Abbildung 139: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in den gepoolten Daten (Teilpopulation I)	372
Abbildung 140: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation II)	376
Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	378
Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	378

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	379
Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	380
Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	382
Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	382
Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	383
Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	384
Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	386
Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	386
Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	387
Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	388
Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	390
Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	390
Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	391
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	392

Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	394
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	394
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	395
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	396
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	398
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	398
Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	399
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	400
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	402
Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	402
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	403
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	404
Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	406
Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	406

Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	407
Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	408
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	410
Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	410
Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	411
Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	412
Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	414
Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	414
Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I	415
Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	416
Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I	418
Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I	418
Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	419
Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II	420

Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I.....	422
Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I.....	422
Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I.....	423
Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II.....	424
Abbildung 189: Patientenfluss der Studie M13-982.....	766
Abbildung 190: Patientenfluss der Studie M14-032.....	772

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
11q	langer Arm von Chromosom 11
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPPT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartat-Aminotransferase
Bcl-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2 protein)
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor)
BSC	best supportive care
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CD20	CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 20)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLL	chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CMQ	individuelle MedDRA Abfragen (company MedDRA query)
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
CR	komplette Remission (complete remission)
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CRi	komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow regeneration)
CR-Rate	Komplette Remissionsrate (complete remission rate)
CTCAE	gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)

Abkürzung	Bedeutung
CYP	Cytochrom P450
d. h.	das heißt
DCLLSG	Deutschen CLL Studiengruppe
DCO	Datenschnitt (data cut-off)
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation
DOR	Ansprechdauer (duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-CLL16	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CLL Core 16
EQ-5D-5L	fünfstufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions 5 Level)
EQ-5D-VAS	visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale)
ERIC	European Initiative on CLL
EU	Europäische Union
EU-CTR	Studienregister clinicaltrialsregister.eu (EU-Clinical Trials Register)
FDA	US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration)
FV	finale Visite
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (good clinical practice)

Abkürzung	Bedeutung
ggf.	gegebenenfalls
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i. d. R.	in der Regel
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IdeR	Idelalisib in Kombination mit Rituximab
IgHV	variable Genregion der schweren Immunglobulinkette (immunoglobulin heavy-chain variable-region gene)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Bewertungsgremium (independent review committee)
ITT	Intention-to-Treat
iwCLL	internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie (international workshop on chronic lymphocytic leukemia)
IWG-CLL2008	International Working Group CLL 2008
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
Max	Maximum
MDASI	Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums (MD Anderson Symptom Inventory)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	kleinster relevanter Unterschied (minimum important difference)
Min	Minimum
mind.	mindestens
MMRM	Mixed Model Repeat Measurement
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MTC	mixed treatment comparison

Abkürzung	Bedeutung
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	nicht berechenbar
NCI-WG	Arbeitsgruppe des National Cancer Institute (National Cancer Institute-Working Group)
NHS	National Health Service
nPR	noduläre partielle Remission
NYHA	New York Heart Association
ORR	Gesamtansprechrates (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PD	Progression/fortschreitende Erkrankung (progressive disease)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PR	partielle Remission
PRO	patientenberichteter Endpunkt (patient-reported outcome)
PR-Rate	Partielle Remissionsrate
PT	Preferred Term
QD	einmal täglich
R/R-CLL	rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage (standardised MedDRA query)

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
sog.	sogenannt
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins 53
TP53mut	Mutation im TP53-Gen
TREND	transparent reporting of evaluations with non-randomized design
TTNT	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (time to next anti-CLL treatment)
TTP	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (time to progression)
TTR	Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche(n)
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax (Venclyxto®) bewertet werden. Venetoclax wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor, BCRi) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. Venetoclax (Venclyxto®) wird auch als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes wird zwischen zwei Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del(17p)) und/oder einer Mutation im TP53-Gen (TP53mut) unterscheiden. Für diese therapierelevanten Patientenpopulationen ergeben sich die in Tabelle 4-1 zusammengefassten Fragestellungen.

Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Teilpopulation I			
1	Erwachsene Patienten mit CLL, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Venetoclax (Monotherapie)	Ibrutinib oder IdeR oder BSC ^a
Teilpopulation II			
2	Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	Venetoclax (Monotherapie)	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
<p>a: BSC nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib+Rituximab versagt hat.</p> <p>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematischen Literaturrecherchen (durchgeführt in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medical Database) und in der Cochrane-Datenbank (EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2017; EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to December 7, 2017; EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews – Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews – National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016)) und die Suchen in Studienregistern (clinicaltrials.gov, EU-Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation,WHO)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund) dienten zur Identifikation aller relevanten Studien.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	<p>Fragestellung 1 (Teilpopulation I): Erwachsene Patienten mit CLL, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten</p> <p>Fragestellung 2 (Teilpopulation II): Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat</p>	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes
Intervention(en)	<p>Fragestellung 1 und 2: Therapie mit Venetoclax als Monotherapie gemäß Fachinformation</p>	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Vergleichstherapie	Fragestellung 1 und 2: <ul style="list-style-type: none"> – Ibrutinib Ibrutinib (420 mg 1 × täglich, kontinuierlich) – Idelalisib+Rituximab Idelalisib (150 mg 2 × täglich, kontinuierlich) Rituximab (8 Zyklen: Zyklus 1 à 2 Wochen, Zyklus 2-5 à 2 Wochen, Zyklus 6-8 à 4 Wochen); 375 mg/m² in Zyklus 1 Tag 0, 500 mg/m² KOF in Zyklus 2-8 Tag 1) – BSC^{a, b} Kontinuierlich 	E3	Andere Therapien	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA- Beratung
Endpunkte	Fragestellung 1 und 2: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patienten- relevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	Fragestellung 1 und 2: Suche 1: <ul style="list-style-type: none"> – RCT (Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.1) Suche 2: <ul style="list-style-type: none"> – Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)^c – Nicht kontrollierte Studien (randomisiert oder nicht randomisiert, einarmig oder mehrarmig; Abschnitt 4.3.2.3)^d 	E5	Suche 1: <ul style="list-style-type: none"> – Keine RCT Suche 2: <ul style="list-style-type: none"> – Phase-I-Studien – Review-Artikel, – Meta-Analysen, – Fallberichte, – Tierexperimen- telle Studien, – Beobachtungs- studien, nicht interventionelle Studien 	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studiendauer	Fragestellung 1 und 2: keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudien-dauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.
Publikationstyp	Fragestellung 1 und 2: Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^e	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	A7	Ausreichende Daten-Verfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

a: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sogenannte „no go“-Patienten dar, die aufgrund von schweren Komorbiditäten keiner anderen Therapiemöglichkeit mehr zuführbar sind. BSC stellt daher für Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax in Frage kommen, keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.

b: Für Teilpopulation I: BSC nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib+Rituximab versagt hat.

c: Nicht randomisierte Studien mit aktivem Komparator (außer verschiedenen Dosen der Intervention) oder mit Placebo als Komparator.

d: Randomisiert oder nicht randomisiert, einarmig oder mehrarmig Studien mit verschiedenen Dosen der Intervention.

e: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: strengthening the reporting of observational studies in epidemiology; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; TREND: transparent reporting of evaluations with non-randomized design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Mit der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 bilden zwei nicht vergleichende, nicht randomisierte Studien die Grundlage der Bewertung. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung:

Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. In die Beurteilung sind Aspekte der Studienmethodik (zeitliche Parallelität der Gruppen, Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren, Ergebnisgesteuerte Berichterstattung) und das Vorhandensein sonstiger verzerrender Aspekte eingeflossen. Bei einarmigen Studien wurde von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wurde auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Abweichungen von diesem Vorgehen wurden begründet.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtete sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Synthese von Ergebnissen

Für nicht randomisierte Interventionsstudien ist das transparent reporting of evaluations with non-randomized design (TREND)-Statement zur Beschreibung von Design und Methodik geeignet. Für nicht randomisierte Studien wurden die Items 1 bis 13 (TREND) in Anhang 4-E ausgefüllt. Unabhängig vom Studiendesign wurden für eingeschlossene Studien Flow-Charts erstellt.

Grundlage der Nutzenbewertung bilden die aktuellsten Ergebnisse der Studie M13-982 und der Studie M14-032. Die Analysen basieren für die Studie M13-982 auf dem Datenschnitt (data cut-off, DCO) vom 15. Juni 2017 und für die Studie M14-032 auf dem DCO vom 26. Juli 2017.

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Folgende Endpunkte wurden dargestellt:

- Gesamtüberleben (overall survival, OS)
- Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)
- Ansprechen
 - Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR)
 - Ansprechdauer (duration of response, DOR)
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response, TTR)
- Komplette Remissionsrate (complete remission rate, CR-Rate)
- Partielle Remissionsrate (PR-Rate)
- Minimale Resterkrankungsrate (im Blut und/oder Knochenmark)
- Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung
- Symptomatik
 - Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) der fünfstufigen Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol 5 Dimensions 5 Level, EQ-5D-5L)
 - Symptomskalen der Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums (MD Anderson Symptom Inventory, MDASI)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit anhand unerwünschter Ereignisse (UE)

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte wurden mit absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen beschrieben. Die Analysen stetiger Endpunkte basieren auf der (absoluten oder relativen) Veränderung bezogen auf den Ausgangswert. Für die Endpunkte Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 wurde die Veränderung von Baseline zum Bewertungszeitpunkt (Woche 96 und finale Visite) berechnet. Ereigniszeitanalysen wurden für OS, PFS, DOR, Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl, Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung, Symptomatik

(EORTC QLQ-C30, MDASI, EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) durchgeführt. Der Endpunkt TTR wurde nicht mittels Ereigniszeitanalyse ausgewertet, sondern als stetiger Endpunkt.

Für den MDASI und die EQ-5D-VAS wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt (MDASI: Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung um mindestens 1,21 Punkte; EQ-5D-VAS: Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung um mindestens 12 Punkte). Für die Endpunkte PFS, Gesamtansprechrare, komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), Zeit bis zum ersten Ansprechen und Ansprechdauer fand eine Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (independent review committee, IRC) statt. Die Endpunkte gemäß IRC-Bewertung wurden als sekundäre Analysen präsentiert.

Da es sich bei den für die Nutzenbewertung relevanten Studien um nicht vergleichende Studien handelt, sind potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests nicht berechenbar. Die Darstellung der in diesem Dossier gezeigten Subgruppen erfolgt rein deskriptiv.

Da keine randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Für Teilpopulation I des vorliegenden Anwendungsgebietes lagen Ergebnisse aus mehr als einer nicht vergleichenden Studie vor. Die Ergebnisse aus den zulassungskonformen Subpopulationen dieser Studien wurden zusätzlich auf Individualebene gepoolt und analysiert.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Recherchen lieferten die beste verfügbare Evidenz in Form der pivotalen Zulassungsstudie M13-982 und der supportiven Studie M14-032. Die beiden Studien sind nicht randomisierte, nicht kontrollierte, offene Interventionsstudien zur Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax in der Monotherapie. Die Analysen basieren für die Studie M13-982 auf dem DCO vom 15. Juni 2017 und für die Studie M14-032 auf dem DCO vom 26. Juli 2017. Für das Gesamtüberleben standen die Patienten für Teilpopulation I im Median für 27,0 Monate (Studie M13-982) bzw. 17,2 Monate (Studie M14-032) unter Beobachtung, die für Teilpopulation II im Median für 18,0 Monate.

Für Teilpopulation I wird der Zusatznutzen auf Basis von gepoolten Daten anhand der entsprechenden Patienten aus den Studien M13-982 und M14-032 abgeleitet, für Teilpopulation II anhand der entsprechenden Patienten aus Studie M14-032. Zur Beschreibung der Ergebnisse wurde auf Informationen bzw. Daten aus den jeweiligen Studienberichten, den statistischen Analyseplänen (SAP) und zusätzlich durchgeführte Analysen zurückgegriffen.

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse zu den einzelnen Teilpopulationen anhand von patientenrelevanten Endpunkten zu Mortalität, Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens für Mortalität

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
Mortalität			
Gesamtüberleben			Nicht quantifizierbar
n/N (%) ^d	39/131 (29,8)	3/14 (21,4)	
1-Jahres-Überlebensrate	88,3 %	92,3 %	
2-Jahres-Überlebensrate	71,4 %	68,4 %	
Median in Monaten [95 %-KI]	38,8 [34,1; NB]	NB [16,2; NB] ^e	
<p>a: Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden.</p> <p>b: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032.</p> <p>c: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032.</p> <p>d: Die Patienten für Teilpopulation I standen für das Gesamtüberleben im Median für 27,0 Monate (Studie M13-982) bzw. 17,2 Monate (Studie M14-032) unter Beobachtung, die für Teilpopulation II im Median für 18,0 Monate.</p> <p>e: Quartil des Kaplan-Meier-Schätzers lag bei 20,2 Monaten.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar</p>			

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens für Morbidität

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)			Nicht quantifizierbar
n/N (%)	66/131 (50,4)	5/14 (35,7)	
1-Jahres-Rate	73,9 %	83,9 %	
2-Jahres-Rate	50,3 %	49,0 %	
Median in Monaten [95 %-KI]	24,7 [21,8; 30,2]	21,9 [8,1; NB]	
Gesamtansprechrates (gemäß Prüfarzt-Bewertung)			
n/N (%)	89/131 (67,9)	9/14 (64,3)	
Zeit bis zum ersten Ansprechen (gemäß Prüfarzt-Bewertung)			
n ^d	89	9	
Median in Monaten [Min; Max]	1,6 [0,7; 5,7]	2,6 [1,6; 11,0]	
Mittelwert (SD)	1,71 (1,00)	3,63 (2,95)	

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)	
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c		
Ansprechdauer (gemäß Prüfarzt-Bewertung)				
n/N (%) ^e	35/89 (39,3)	3/9 (33,3)	Nicht quantifizierbar	
Median in Monaten [95 %-KI]	33,2 [24,9; NB]	16,6 [10,1; NB]		
Komplette Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)				
n/N (%)	21/131 (16,0)	2/14 (14,3)		
Partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)				
n/N (%)	68/131 (51,9)	7/14 (50,0)		
Minimale Resterkrankungsrate				
n/N (%)	33/131 (25,2)	3/14 (21,4)		
Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlmphozytenanzahl^f				
N ^g /N ^h (%)	70/73 (95,9)	Nicht erhoben		
Median in Monaten [95 %-KI]	0,3 [0,3; 0,3]	Nicht erhoben		
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung				
n/N (%)	59/131 (45,0)	6/14 (42,9)		
Median in Monaten [95 %-KI]	28,8 [21,0; NB]	22,5 [9,4; NB]		
<p>a: Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden.</p> <p>b: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032.</p> <p>c: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032.</p> <p>d: Anzahl an Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR</p> <p>e: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod)</p> <p>f: Endpunkte nur in Studie M13-982 erhoben.</p> <p>g: Patienten mit einem Ausgangswert der Gesamtlmphozytenanzahl $> 5 \times 10^9/L$ und einer 50%igen Reduktion der Gesamtlmphozytenanzahl</p> <p>h: Es wurden nur Patienten mit einem Ausgangswert der Gesamtlmphozytenanzahl $> 5 \times 10^9/L$ in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die nie eine 50%ige Reduktion der Gesamtlmphozytenanzahl erreichten, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NB: nicht berechenbar; nPR: noduläre partielle Remission; PR: partielle Remission; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens für Symptomatik

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
Symptomatik			
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)			
<i>Erschöpfung</i>			Nicht quantifizierbar
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-6,86 (23,46)	-16,67 (37,95)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-4,31 (23,53)	-15,81 (35,13)	
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	0,72 (19,55)	-12,50 (25,00)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	2,61 (17,60)	-2,56 (11,48)	
<i>Schmerzen</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	1,42 (32,75)	-12,50 (15,96)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	0,14 (28,78)	-3,85 (18,20)	
<i>Atemlosigkeit</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-10,14 (25,21)	8,33 (16,67)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-0,29 (30,43)	-5,13 (38,12)	
<i>Schlaflosigkeit</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-7,25 (26,21)	-8,33 (16,67)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-4,06 (25,03)	-20,51 (32,03)	
<i>Appetitlosigkeit</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	0,72 (17,90)	-16,67 (33,33)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,16 (30,57)	-10,26 (25,04)	
<i>Verstopfung</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-2,17 (17,78)	-16,67 (19,25)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,45 (25,89)	-2,56 (28,74)	

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
<i>Diarrhö</i>			Nicht quantifizierbar
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	5,07 (31,40)	-8,33 (16,67)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	7,89 (26,35)	12,82 (32,03)	
<i>Finanzielle Belastung</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-2,90 (25,17)	-8,33 (16,67)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-3,19 (23,35)	-2,56 (21,35)	
EQ-5D-VAS			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	11,12 (16,31)	10,25 (9,39)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	7,40 (21,67)	6,50 (26,78)	
MDASI^d			
<i>Symptom-Schweregrad</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-0,56 (1,32)	Nicht erhoben	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-0,01 (1,33)	Nicht erhoben	
<i>Symptom-Beeinträchtigung</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-1,20 (2,06)	Nicht erhoben	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-0,24 (2,73)	Nicht erhoben	
<p>a: Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden.</p> <p>b: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032.</p> <p>c: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032.</p> <p>d: Endpunkte nur in Studie M13-982 erhoben.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FV: finale Visite; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MW: Mittelwert; ORR: Gesamtansprechrates; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens für Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)	
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)				
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>				
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	4,26 (22,16)	14,58 (23,94)	Nicht quantifizierbar	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,25 (24,22)	3,85 (24,68)		
<i>Körperliche Funktion</i>				
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	6,38 (15,65)	8,33 (17,53)		
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-1,46 (20,86)	9,74 (26,89)		
<i>Rollenfunktion</i>				
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	5,43 (27,23)	16,67 (23,57)		
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,74 (30,30)	24,36 (31,63)		
<i>Kognitive Funktion</i>				
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-2,17 (15,56)	8,33 (16,67)		
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-3,48 (20,77)	7,69 (17,50)		
<i>Emotionale Funktion</i>				
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	5,25 (20,29)	4,17 (14,43)		
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-1,55 (19,44)	3,85 (15,82)		
<i>Soziale Funktion</i>				
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	14,13 (24,08)	8,33 (16,67)		
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	2,17 (27,62)	12,82 (22,72)		
<p>a: Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden.</p> <p>b: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032.</p> <p>c: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FV: finale Visite; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-7: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)	
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c		
Verträglichkeit				
Gesamtrate UE				
n/N (%)	130/131 (99,2)	14/14 (100,0)	Kein zusätzlicher Schaden	
Gesamtrate SUE				
n/N (%)	75/131 (57,3)	7/14 (50,0)		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3				
n/N (%)	109/131 (83,2)	13/14 (92,9)		
UE, die zum Therapieabbruch führten				
n/N (%)	26/131 (19,8)	1/14 (7,1)		
UE von speziellem Interesse				
<i>Tumorlysesyndrom</i>				
n/N (%)	5/131 (3,8)	1/14 (7,1)		
<i>Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>				
n/N (%)	74/131 (56,5)	6/14 (42,9)		
<i>Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>				
n/N (%)	34/131 (26,0)	2/14 (14,3)		
<i>Sekundäres Primärmalignom</i>				
n/N (%)	36/131 (27,5)	2/14 (14,3)		
<i>Medikamenteninduzierte Leberschädigung</i>				
n/N (%)	0/131 (0)	0/14 (0)		
<i>Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>				
n/N (%)	35/131 (26,7)	6/14 (42,9)		
<p>a: Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden.</p> <p>b: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032.</p> <p>c: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032.</p> <p>CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Mortalität

Die Anzahl der Ereignisse lag für die gepoolten Daten in Teilpopulation I bei 29,8 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde durch den Kaplan-Meier-Schätzer auf 38,8 Monate geschätzt, die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 88,3 %. Die Anzahl der Ereignisse in

Teilpopulation II lag bei 21,4 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde für diese Studienpopulation nicht erreicht, die 1-Jahres Überlebensrate betrug 92,3 %.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das PFS gemäß Prüfarzt betrug für die gepoolten Daten der Teilpopulation I im Median 24,7 Monate. 50,4 % der Patienten zeigten eine fortschreitende Erkrankung oder Tod. Die Anzahl der Ereignisse in Teilpopulation II lag bei 35,7 %. Das mediane PFS gemäß Prüfarzt wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf 21,9 Monate geschätzt.

Ansprechen

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 67,9 % aller Patienten ein Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt. Der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TTR betrug 1,6 Monate und des medianen DOR 33,2 Monate. In Teilpopulation II zeigten 64,3 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt. Die mediane TTR gemäß Prüfarzt wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode auf 2,6 Monate geschätzt, das mediane DOR auf 16,6 Monate.

Komplette Remissionsrate

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 21 Patienten eine komplette Remission nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer CR-Rate von 16,0 %. In Teilpopulation II zeigten 2 Patienten eine komplette Remission, was einer CR-Rate von 14,3 % entspricht.

Partielle Remissionsrate

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 68 Patienten eine partielle Remission nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer PR-Rate von 51,9 %. In Teilpopulation II zeigten 7 Patienten eine partielle Remission, was einer PR-Rate von 50,0 % entspricht.

Minimale Resterkrankungsrate

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 33 Patienten eine negative minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) in Blut und/oder Knochenmark. Dies entspricht einer MRD-Rate von 25,2 %. In Teilpopulation II zeigten 3 Patienten eine negative MRD, was einer MRD-Rate von 21,4 % entspricht.

Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl

In der Teilpopulation I (Studie M13-982) betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl 0,3 Monate. Für Teilpopulation II wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

In Teilpopulation I betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung 28,8 Monate. In Teilpopulation II lag die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung bei 22,5 Monaten.

*Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI**EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)*

Für die gepoolten Daten der Teilpopulation I wurden zu Woche 96 Verbesserungen für die Symptomkategorien Erschöpfung, Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und finanzielle Belastung festgestellt. Die Verbesserung der Symptomkategorie Atemlosigkeit war klinisch relevant. Für alle anderen Symptomkategorien (Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitlosigkeit und Diarrhö) wurde eine Verschlechterung festgestellt, welche jedoch nicht klinisch relevant war. Zur finalen Visite wurden Verbesserungen in den Symptomskalen Erschöpfung, Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit, und finanzielle Belastung festgestellt und Verschlechterungen in den restlichen Symptomkategorien. Diese Veränderungen waren jedoch nicht klinisch relevant.

In der Teilpopulation II wurde in allen Symptomskalen außer Atemlosigkeit zu Woche 96 und Diarrhö zur finalen Visite eine Verbesserung festgestellt. Zu Woche 96 war diese Verbesserung in den Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen Appetitlosigkeit und Verstopfung klinisch relevant. Die Patienten erreichten zur finalen Visite eine klinisch relevante Verbesserung in den Symptomskalen Erschöpfung, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit. In der Symptomskala Atemlosigkeit wurde zu Woche 96 eine Verschlechterung und zur finalen Visite eine Verbesserung festgestellt, welche beide nicht klinisch relevant waren. Für die Symptomskala Diarrhö wurde zu Woche 96 eine nicht klinisch relevante Verbesserung und zur finalen Visite eine klinisch relevante Verschlechterung festgestellt.

EQ-5D-VAS

Für die gepoolten Daten der Teilpopulation I wurden für die EQ-5D-VAS zu Woche 96 und zur finalen Visite klinisch relevante Verbesserungen festgestellt.

In der Teilpopulation II wurde für die EQ-5D-VAS nach 96 Wochen und zur finalen Visite eine Verbesserung festgestellt. Die Verbesserung zu Woche 96 war zudem klinisch relevant.

MDASI

Für die gepoolten Daten der Teilpopulation I wurden für die Skalen Schweregrad und Beeinträchtigung zu Woche 96 und zur finalen Visite Verbesserungen festgestellt. Die Verbesserung der Skala Beeinträchtigung nach 96 Wochen war zudem klinisch relevant.

In der Teilpopulation II wurde der MDASI nicht erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Für die gepoolten Daten der Teilpopulation I wurden zu Woche 96 Verbesserungen in allen Kategorien außer der kognitiven Funktion festgestellt. Die Verbesserung der Kategorie soziale Funktion war klinisch relevant. Zur finalen Visite wurden Verbesserungen in den Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion und soziale Funktion festgestellt und Verschlechterungen in den restlichen Kategorien. Diese Veränderungen waren jedoch nicht klinisch relevant.

In der Teilpopulation II wurde in allen Skalen eine Verbesserung zu Woche 96 und der finalen Visite festgestellt. Zu Woche 96 war diese Verbesserung in den Skalen globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion klinisch relevant. Die Patienten erreichten zur finalen Visite eine klinisch relevante Verbesserung in den Skalen Rollenfunktion und soziale Funktion.

Verträglichkeit anhand unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 130 Patienten (99,2 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis, in Teilpopulation II alle Patienten (100,0 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 75 Patienten (57,3 %) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, in Teilpopulation II waren es 7 Patienten (50,0 %).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 109 Patienten (83,2 %) unerwünschte Ereignisse mit CTCAE (gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse, common terminology criteria for adverse events)-Grad ≥ 3 . In Teilpopulation II hatten 13 Patienten (92,9 %) unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 26 Patienten (19,8 %) unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten. In Teilpopulation II hatte ein Patient (7,1 %) ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tumorlysesyndrom

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I trat bei 5 Patienten (3,8 %) ein Tumorlysesyndrom auf. In Teilpopulation II hatte ein Patient (7,1 %) ein Tumorlysesyndrom. Obwohl in beiden Studien ein Großteil der Patienten (72-77 %) ein mittleres oder hohes Tumorlyserisiko hatte, gab es in keinem Fall ein klinisches Tumorlysesyndrom, sondern nur Elektrolytveränderungen.

Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I erlitten 74 Patienten (56,5 %) eine Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3). In Teilpopulation II hatten 6 Patienten (42,9 %) eine Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3).

Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I erkrankten 34 Patienten (26,0 %) an Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3). In Teilpopulation II hatten 2 Patienten (14,3 %) Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3).

Sekundäres Primärmalignom

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I erlitten 36 Patienten (27,5 %) sekundäres Primärmalignom, in Teilpopulation II waren es 2 Patienten (14,3 %).

Medikamenteninduzierte Leberschädigung

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I und in Teilpopulation II erlitt kein Patient eine medikamenteninduzierte Leberschädigung.

Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I erlitten 35 Patienten (26,7 %) Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3), in Teilpopulation II waren es 6 Patienten (42,9 %).

Subgruppen

Für die deskriptiven Subgruppenanalysen wird nicht davon ausgegangen, dass durch eine Merkmalsausprägung das Ausmaß eines Ergebnisses relevant beeinflusst wird. Mögliche Unterschiede werden als zufällige Ergebnisse gewertet.

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

Trotz der Optimierung von klassischen antineoplastischen Anti-CLL-Behandlungen und dem Erfolg der seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Therapien gibt es insbesondere bei CLL-Erstlinien-Patienten, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind, einen therapeutischen Bedarf, da für diese Patienten keine aktive Therapieoption außer Venetoclax zur Verfügung steht.

Venetoclax als Monotherapie schließt die Versorgungslücke der CLL-Erstlinien-Patienten, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind, sowie die der Rezidivpatienten, die starke infusionsbedingte Reaktionen auf Rituximab haben oder eine Infusionstherapie ablehnen.

Grundlage dafür, dass Venetoclax insbesondere die genannte Versorgungslücke schließen kann, ist der neuartige Wirkmechanismus. Dieser ist auf das antiapoptotische B-Zell-Lymphom-2-Protein (Bcl-2) und die durch Bcl-2 direkt beeinflusste Apoptoseinduktion gerichtet: Venetoclax stellt die Apoptosefähigkeit von CLL-Zellen wieder her, wodurch diese malignen Zellen sehr rasch absterben und es dadurch zu einer schnellen Abnahme der Tumorlast kommt. Weiter ist die Wirksamkeit durch eine unmittelbare Apoptoseinduktion unabhängig von mehrstufigen vorgeschalteten Signalweiterleitungsprozessen oder bspw. der Funktionsfähigkeit des TP53. Das heißt, Venetoclax kann seine Wirkung auch bei einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation entfalten und ist aus dem gleichen Grund bei weiteren Resistenzen gegenüber anderen Anti-CLL-Behandlungen – z. B. solchen, die den B-Zell-Rezeptor-Signalweg inhibieren (Ibrutinib, Idelalisib) – wirksam.

Aus Sicht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) waren die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax ausreichend, um Venetoclax (Venclyxto®) im Rahmen des Zulassungsverfahrens (EU/1/16/1138) ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bescheinigen. In den USA erhielt Venetoclax von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) die Bezeichnung „breakthrough therapy“, wodurch ein beschleunigtes Verfahren zu einer Marktzulassung am 11. April 2016 führte.

Zur Beantwortung der Fragestellungen für Venetoclax als Monotherapie liegen zwei nicht vergleichende Studien vor: Studie M13-982 und Studie M14-032. Für Teilpopulation I des vorliegenden Anwendungsgebietes kann Evidenz aus Subpopulationen der beiden Studien M13-982 und M14-032 präsentiert werden; für Teilpopulation II aus einer Subpopulation der Studie M14-032. Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes als beste verfügbare Evidenz Studien der Evidenzstufe IV vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung wird für Teilpopulation I und II ein Zusatznutzen für Venetoclax als Monotherapie gesehen. Da diese Studien keinen Vergleich gegen einen aktiven Komparator beinhalten, wird der Zusatznutzen für die betreffenden Populationen als nicht quantifizierbar bewertet.

Die Daten für beide Teilpopulationen zeigen, dass Venetoclax

- ein tiefes und schnelles Ansprechen bewirkt,
- ein andauerndes Ansprechen mit nur geringer Symptomlast und wenigen Therapiewechseln erzielt,
- zu einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik führt und
- eine klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität ermöglicht.

Des Weiteren konnten im Verlauf der Studien keine Ereignisse aufgezeigt werden, die auf einen zusätzlichen Schaden durch Behandlung mit Venetoclax als Monotherapie schließen lassen.

Zusammenfassend ist für Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten (Teilpopulation I), bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat (Teilpopulation II), **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten.**

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax (Venclyxto[®]) bewertet werden. Venetoclax wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion (Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17) oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor, BCRi) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. Venetoclax wird auch als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat (1).

Patientenpopulation

Venetoclax wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell-receptor pathway inhibitor, BCRi) nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes wird zwischen zwei Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer del(17p) und/oder TP53mut unterscheiden. Für diese therapierelevanten Patientenpopulationen ergeben sich die in Tabelle 4-8 zusammengefassten Fragestellungen.

Tabelle 4-8: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Teilpopulation I			
1	Erwachsene Patienten mit CLL, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Venetoclax (Monotherapie)	Ibrutinib oder IdeR oder BSC ^a
Teilpopulation II			
2	Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	Venetoclax (Monotherapie)	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
<p>a: BSC nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib+Rituximab versagt hat.</p> <p>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Venetoclax. Die Anfangsdosis von Venetoclax beträgt in der ersten Woche 20 mg einmal täglich. In den darauffolgenden vier Wochen muss gemäß des Aufdosierungsschemas (Tabelle 4-9) eine schrittweise Erhöhung bis zur empfohlenen Tagesdosis von 400 mg erfolgen (1).

Tabelle 4-9: Aufdosierungsschema für die Behandlung mit Venetoclax

Woche	tägliche Dosis Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 und danach	400 mg
Quelle: Fachinformation Venetoclax (1)	

Die Therapie mit Venetoclax erfolgt täglich und wird dauerhaft fortgesetzt bis zu einem Progress oder relevanten Toxizitäten. Im Gegensatz zur Kombinationstherapie von Venetoclax mit Rituximab (siehe Modul 4 A) handelt es sich bei der Monotherapie gemäß Fachinformation um eine orale Dauertherapie (1).

Studien, bei denen mindestens 80 % der Patienten der Definition der Population entsprachen und die Intervention zulassungskonform erhalten haben, wurden eingeschlossen und die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation dargestellt.

Studien, bei denen weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten diese beiden Kriterien gleichzeitig erfüllten, wurden eingeschlossen, falls – auf Basis von patientenindividuellen Daten – Patienten (Kriterien für Population und Intervention erfüllt) den zwei Teilpopulationen zugeordnet werden konnten. Bei den vorliegenden beiden Studien wurden entsprechend die Ergebnisse der relevanten Patienten für Teilpopulation I bzw. Teilpopulation II berechnet und die Ergebnisse der jeweiligen Subpopulationen dargestellt. Falls für eine Teilpopulation aus mehreren Studien Subpopulationen berechnet werden konnten, wurden zusätzlich gepoolte Analysen für eine Teilpopulation dargestellt.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) für Venetoclax in der Monotherapie wurden in einem Beratungsgespräch am 09.03.2018 durch den G-BA festgelegt (2) und sind in Tabelle 4-10 dargestellt.

Tabelle 4-10: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Venetoclax in der Monotherapie

Patientenpopulation	ZVT
Teilpopulation I:	
Erwachsene Patienten mit CLL, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Ibrutinib oder IdeR oder BSC ^a
Teilpopulation II:	
Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	Ibrutinib oder IdeR oder BSC
<p>a: BSC nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib+Rituximab versagt hat.</p> <p>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IdeR: Idelalisib in Kombination mit Rituximab; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: Finale Niederschrift Beratungsanforderung 2017-B-304 (3)</p>	

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes wird vom G-BA zwischen zwei Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer del(17p) und/oder TP53mut unterscheiden.

Für Teilpopulation I bestimmt der G-BA Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab (IdeR) oder BSC (best supportive care) als ZVT und legt im Beratungsgespräch dar, dass BSC nur für die Patienten von der ZVT umfasst ist, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder IdeR versagt hat (2).

Für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit einem BCRi versagt hat, gilt jedoch nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis die Behandlung mit Venetoclax oder der Wechsel auf den jeweils anderen BCRi als zweckmäßig (4). Dies bestätigen sowohl internationale Leitlinien als auch die S3-Leitlinie CLL (5, 6).

In der finalen Niederschrift erläutert der G-BA: „Dennoch wird, insbesondere unter Berücksichtigung der Versorgungssituation von Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, die Folgetherapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab, in Abhängigkeit davon, welcher Wirkstoff in der Vortherapie eingesetzt worden ist, als eine mögliche Therapiealternative zu Best-Supportive-Care angesehen.“ (2).

Auch für Teilpopulation II definiert der G-BA Ibrutinib oder IdeR oder BSC als ZVT (2).

Nach Leitlinien und Expertenmeinungen stellt BSC jedoch ausschließlich eine Option für sogenannte „no go“-Patienten dar, die aufgrund von schweren Komorbiditäten keiner anderen Therapiemöglichkeit mehr zuführbar sind (7).

BSC stellt daher für Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax in Frage kommen, keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.

Weitere Angaben zu den ZVT sind auch Modul 3 B (Abschnitt 3.1) zu entnehmen.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante und valide Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität/Symptomatik
 - Progressionsfreies Überleben
 - Ansprechen
 - Gesamtansprechrage
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen
 - Ansprechdauer
 - Komplette Remissionsrate
 - Partielle Remissionsrate
 - Minimale Resterkrankungsrate (im Blut und/oder Knochenmark)
 - Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl
 - Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung
 - Symptomatik
 - Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
 - Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L
 - Symptomskalen des MDASI
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit
 - UE
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Häufigste UE (≥ 15 % der Patienten) nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und Preferred Term (PT)

- Häufigste SUE ($\geq 10\%$ der Patienten) nach SOC und PT
- Häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ($\geq 10\%$ der Patienten) nach SOC und PT
- UE von speziellem Interesse

Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT) bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Ungeachtet dessen, kann es möglich sein, dass zur Beantwortung einer Fragestellung keine RCT vorliegen. In diesen Fällen wird die zu dieser Fragestellung bestverfügbare Evidenz dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden RCT sowie nach RCT für adjustierte indirekte Vergleich durchgeführt (1. Suche). Da für die Fragestellungen keine RCT identifiziert wurden, die relevant für die Nutzenbewertung sind, fand eine weitere Suche nach nicht randomisierten kontrollierten und nicht kontrollierten Studien statt (2. Suche). Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-11.

Tabelle 4-11: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	<p>Fragestellung 1 (Teilpopulation I): Erwachsene Patienten mit CLL, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten</p> <p>Fragestellung 2 (Teilpopulation II): Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) und/oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat</p>	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes
Intervention(en)	Fragestellung 1 und 2: Therapie mit Venetoclax als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	<p>Fragestellung 1 und 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ibrutinib Ibrutinib (420 mg 1 × täglich, kontinuierlich) – Idelalisib+Rituximab Idelalisib (150 mg 2 × täglich, kontinuierlich) Rituximab (8 Zyklen: Zyklus 1 à 2 Wochen, Zyklus 2-5 à 2 Wochen, Zyklus 6-8 à 4 Wochen); 375 mg/m² in Zyklus 1 Tag 0, 500 mg/m² KOF in Zyklus 2-8 Tag 1) – BSC^{a, b} Kontinuierlich 	E3	Andere Therapien	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung (2)

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Endpunkte	Fragestellung 1 und 2: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	Fragestellung 1 und 2: Suche 1: – RCT (Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.1) Suche 2: – Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) ^c – Nicht kontrollierte Studien (randomisiert oder nicht randomisiert, einarmig oder mehrarmig; Abschnitt 4.3.2.3) ^d	E5	Suche 1: – Keine RCT Suche 2: – Phase-I-Studien – Review-Artikel, – Meta-Analysen, – Fallberichte, – Tierexperimentelle Studien, – Beobachtungsstudien, nicht interventionelle Studien	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt
Studiendauer	Fragestellung 1 und 2: keine Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudien-dauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Fragestellung 1 und 2: Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^e	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	A7	Ausreichende Daten-Verfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
<p>a: BSC stellt nach Leitlinien und Expertenmeinungen jedoch ausschließlich eine Option für sogenannte „no go“-Patienten dar, die aufgrund von schweren Komorbiditäten keiner anderen Therapiemöglichkeit mehr zuführbar sind. BSC stellt daher für Patienten, die für eine aktive Therapie mit Venetoclax in Frage kommen, keine vergleichbare Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.</p> <p>b: Für Teilpopulation I: BSC nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib+Rituximab versagt hat.</p> <p>c: Nicht randomisierte Studien mit aktivem Komparator (außer verschiedenen Dosen der Intervention) oder mit Placebo als Komparator.</p> <p>d: Randomisiert oder nicht randomisiert, einarmig oder mehrarmig Studien mit verschiedenen Dosen der Intervention.</p> <p>e: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>BSC: best supportive care; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CONSORT: consolidated standards of reporting trials; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: strengthening the reporting of observational studies in epidemiology; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; TP53mut: Mutation im TP53-Gen; TREND: transparent reporting of evaluations with non-randomized design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS

Economic Evaluation Database) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind im Abschnitt 4.2.3.2 sowie 4.3.2.1.1.2 dargestellt. Die bibliografischen Literaturrecherchen nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden im Abschnitt 4.3.2.2.1.2 bzw. 4.3.2.3.1.2 präsentiert.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/>), im EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 sowie 4.3.2.1.1.3 dargestellt. Die Studienregistersuche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde im Abschnitt 4.3.2.2.1.3 bzw. 4.3.2.3.1.3 präsentiert.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind im Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der Treffer aus den Literaturrecherchen und den Studienregistersuchen wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die für die Fragestellung relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgte eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bildeten die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossievorlage wurden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wurde zusätzlich für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Bei einarmigen Studien und nicht randomisierten Studien wurde generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wurde auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Abweichungen von diesem Vorgehen wurden begründet.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden – im Einklang mit der Dossievorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wurde zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt grundsätzlich zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als „hoch“ für alle Endpunkte der betreffenden Studie. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen wurden entsprechend begründet.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtete sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Die Ergebnisse aus nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien bzw. aus RCT, welche nicht als kontrollierte Studien dargestellt wurden, sind grundsätzlich als hoch verzerrt anzusehen.

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial wurden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Generell erfolgte die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14). Für nicht randomisierte

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Interventionsstudien ist jedoch eher das TREND-Statement zur Beschreibung von Design und Methodik geeignet.

Da es sich bei einarmigen (Interventions-)Studien in der Regel weder um RCT, noch um epidemiologische oder nicht randomisierte kontrollierte Studien handelt, lassen sich keine der empfohlenen Statements (CONSORT, TREND oder STROBE) vollständig für die Darstellung solcher Studien anwenden. Bei der Darstellung einarmiger Studien wurde sich jedoch darum bemüht, dem CONSORT- und dem TREND-Statement soweit wie möglich gerecht zu werden.

Entsprechend wurden gemäß Dossiervorlage für randomisierte Studien die Items 2b bis 14 (CONSORT) bzw. für nicht randomisierte Studien die Items 1 bis 13 (TREND) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen wurden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Alter (stetig, kategorial)
- Geschlecht
- Geografische Region

- Ethnie

Als krankheitsbeschreibende Faktoren wurden, sofern verfügbar, folgende Charakteristika dargestellt:

- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Baseline Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Status
- Gesamtlymphozytenanzahl
- Zahl der vorangegangenen Krebstherapien
- Größe der Lymphknoten
- TP53-Mutationsstatus
- TP53-Mutationsstatus und/oder 17p-Deletionsstatus
- IgHV-Mutationsstatus (IgHV: Variable Genregion der schweren Immunglobulinkette, immunoglobulin heavy-chain variable-region gene)
- Fludarabin refraktär
- BCRi-Versagen

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Venetoclax als Monotherapie

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben
Morbidity/ Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtansprechrage ○ Zeit bis zum ersten Ansprechen ○ Ansprechdauer • Komplette Remissionsrate • Partielle Remissionsrate • Minimale Resterkrankungsrate (im Blut und/oder Knochenmark) • Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung • Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ○ Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS ○ Symptomskalen des MDASI
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ Häufigste UE (≥ 15 % der Patienten), häufigste SUE (≥ 10 % der Patienten) und häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 10 % der Patienten), jeweils sortiert nach Systemorganklassen ○ UE von speziellem Interesse
<p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: common terminology criteria for adverse events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: fünfstufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte wurden mit absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen beschrieben.

Die Analysen stetiger Endpunkte basieren auf der (absoluten oder relativen) Veränderung bezogen auf den Ausgangswert. Für die Endpunkte Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 wurde die Veränderung von Baseline zum Bewertungszeitpunkt (Woche 96 und finale Visite) berechnet.

Für die folgenden Endpunkte wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt:

- Gesamtüberleben: Zeit bis Tod oder Zensierung
- Progressionsfreies Überleben: Zeit bis Krankheitsprogression, Tod oder Zensierung
- Ansprechen:
 - Ansprechdauer: Zeit ab Ansprechen bis Krankheitsprogression, Tod oder Zensierung
- Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung, Tod oder Zensierung
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI: Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung (auf Basis des definierten kleinsten relevanten Unterschiedes (minimum important difference (MID))) oder Zensierung⁴
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung (auf Basis der definierten MID) oder Zensierung⁴

Der Endpunkt TTR wurde nicht mittels Ereigniszeitanalyse ausgewertet, sondern als stetiger Endpunkt.

⁴ In den Studien M13-982 und M14-032 wurde noch der Fragebogen EORTC QLQ-CLL16 erhoben. Die Ergebnisse aus dem Fragebogen EORTC QLQ-CLL16 wurden nicht im Rahmen des Dossiers betrachtet, da der Fragebogen von G-BA und IQWiG als nicht ausreichend validiert eingeschätzt wird (8, 9).

Mortalität

Zur Operationalisierung der Mortalität wurde der Endpunkt Gesamtüberleben (overall survival, OS) erhoben.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien M13-982 und M14-032 als sekundärer Endpunkt in Form einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die Gesamtüberlebenszeit gilt – entsprechend § 2 Absatz 3 AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) – als harter und patientenrelevanter Endpunkt.

Morbidität/Symptomatik

Zur Bewertung der Morbidität/Symptomatik wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

- Progressionsfreies Überleben
- Ansprechen
 - Gesamtansprechrage
 - Zeit bis zum ersten Ansprechen
 - Ansprechdauer
- Komplette Remissionsrate
- Partielle Remissionsrate
- Minimale Resterkrankungsrate (im Blut und/oder Knochenmark)
- Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlmphozytenanzahl
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung
- Symptomatik
 - Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
 - Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L
 - Symptomskalen des MDASI

Progressionsfreies Überleben

Das PFS ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst langen krankheitsfreien Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit. In den Studien M13-982 und M14-032 war das PFS ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt.

Operationalisierung

Das vom Prüfarzt erhobene PFS war definiert als die Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der frühesten Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung (Tabelle 4-13) oder des Todes. In den Studien M13-982 und M14-032 fand eine Beurteilung des PFS sowohl durch den Prüfarzt (PFS gemäß Prüfarzt) als auch durch das IRC (PFS gemäß IRC) statt. Patienten, bei denen diese Ereignisse nicht eintraten, wurden zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Falls nach Baseline keine Bestimmung des Krankheitsstatus stattfand, wurde das PFS zum Datum des ersten Tages nach der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert. Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation plus einen Tag, umgerechnet in Monate.

Tabelle 4-13: Response-Kriterien gemäß Studienprotokoll in Anlehnung an iwCLL-Richtlinien

Response-Kriterium	Definition
Komplette Remission (complete remission, CR)	Folgende Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> keine Lymphadenopathie (Lymphknoten ≤ 15 mm im größten Durchmesser und keine extra-nodalen Manifestationen) keine Hepatomegalie oder Splenomegalie keine Krankheitssymptome oder konstitutionellen Symptome neutrophile Granulozyten $> 1,5 \times 10^9/L$ (ohne Gabe von Wachstumsfaktoren) Thrombozyten $> 100 \times 10^9/L$ (ohne Transfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren) Hämoglobin-Wert > 110 g/L (ohne Transfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren) periphere Lymphoyten $< 4 \times 10^9/L$ normal-zelluläres Knochenmark, Lymphozytengehalt < 30 %, keine nodulären Strukturen aus Zellen des CLL-Phänotyps
Komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow recovery, CRi)	Kriterien analog zur CR; zusätzlich liegt noch eine persistierende Zytopenie vor (unabhängig von CLL, aber in Zusammenhang mit Arzneimitteltoxizität)
Noduläre partielle Remission (nPR)	Kriterien wie CR, aber im Knochenmark sind noch noduläre Strukturen aus Zellen des CLL-Phänotyps nachweisbar.

Response-Kriterium	Definition
Partielle Remission (PR)	<p>Mindestens zwei der folgenden Kriterien müssen vorliegen^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50 % Reduktion der peripheren Lymphocyten bezogen auf den Ausgangswert • ≥ 50 % Rückgang der Lymphadenopathie^b • ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber und/oder der Milz bezogen auf den Ausgangswert (nur falls Leber oder Milz zu Beginn der Behandlung vergrößert waren) <p>zusätzlich muss mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ neutrophile Granulozytenanzahl $> 1,5 \times 10^9/L$ oder ≥ 50 % Verbesserung zum Ausgangswert, ○ Thrombozytenanzahl $> 100 \times 10^9/L$ oder ≥ 50 % Verbesserung zum Ausgangswert ○ Hämoglobin-Wert > 110 g/L oder ≥ 50 % Verbesserung zum Ausgangswert (ohne Transfusionen oder Wachstumsfaktoren)
Fortschreitende Erkrankung (progressive disease, PD)	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten neuer Läsionen, wie vergrößerte Lymphknoten (> 15 mm), Splenomegalie, Hepatomegalie oder andere Organinfiltrate. Vergrößerung um mindestens 50 % bezogen auf den größten Durchmesser einer bestehenden Läsion^c • ≥ 50 % Vergrößerung der Leber oder der Milz bezogen auf den Ausgangswert oder Auftreten einer vor Therapie nicht bestehenden Hepatomegalie oder Splenomegalie • ≥ 50 % Erhöhung der peripheren Lymphocyten (mindestens $5 \times 10^9/L$) dabei wird mit dem niedrigsten während der Studienteilnahme gemessenen Wert verglichen^d • Transformation zu aggressiverer Krankheitsform (z. B. Richter-Transformation) • Auftreten von Zytopenien, die auf CLL zurückzuführen sind^{e,f} (CLL-Zellen im Knochenmark nachweisbar)

Response-Kriterium	Definition
Stabile Erkrankung	Keine CR oder PR oder keine PD
<p>a: Entsprechend dem ursprünglichem Protokoll und Amendment 1 von Studie M13-982 mussten alle der aufgeführten Kriterien über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten vorliegen.</p> <p>b: Im ursprünglichen Protokoll von Studie M13-982 wurde ein Rückgang der Lymphadenopathie von $\geq 50\%$ entweder bezogen auf das Summenprodukt von bis zu 6 Lymphknoten oder auf den größten Durchmesser des/der vor Therapiebeginn festgestellten vergrößerten Lymphknoten spezifiziert; zusätzlich kein Wachstum von vergrößerten Lymphknoten und keine neuen vergrößerten Lymphknoten.</p> <p>c: In Studie M13-982 wurde im Protokoll zusätzlich zu den iwCLL-Kriterien auch jeder Lymphknoten $> 1,5$ cm als Progress definiert, d. h. die Definition des Progresses wurde erweitert.</p> <p>d: In Studie M14-032 wurde gegenüber dem Ausgangswert verglichen.</p> <p>e: In Studie M13-982 nur, wenn eine Untersuchung des Knochenmarks eindeutig eine Progression zeigt.</p> <p>f: In Studie M14-032 galten die folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 50\%$ Abnahme der Thrombozytenanzahl gegenüber dem Ausgangswert unabhängig von CLL ○ Abnahme des Hämoglobin-Wertes > 2 g/dL gegenüber dem Ausgangswert unabhängig von CLL ○ $\geq 50\%$ Abnahme der neutrophile Granulozyten gegenüber dem Ausgangswert unabhängig von CLL <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; iwCLL: internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie; nPR: noduläre partielle Remission; PD: Progression/fortschreitende Erkrankung; PR: partielle Remission</p> <p>Quellen: Bericht aus dem internationalen Workshop zu CLL (10) und Studienbericht der Studien M13-982 (11) und M14-032 (12).</p>	

Validität

Die Endpunkterhebungen zum PFS beruhen auf klinischen und radiologischen Daten, welche mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institute (National Cancer Institute-Working Group, NCI-WG) objektiv ausgewertet werden. Des Weiteren fließen Daten zum Überleben mit ein, welche frei von subjektiven Einschätzungen sind. Dadurch ist zentrenübergreifend eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten gegeben.

Patientenrelevanz

Bei der CLL besteht eine starke Korrelation zwischen dem PFS und dem patientenrelevanten Endpunkt OS, was die Patientenrelevanz des PFS unterstreicht (13). Gemäß der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ist das PFS Indikator für die Tumorstadiumsrate und dadurch ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt (14).

Im Rahmen einer palliativen und seriellen CLL-Behandlung ist das OS aufgrund von mehreren Therapienabfolgen nicht immer zu einer spezifischen Therapie eindeutig zuordenbar, so dass klinische Endpunkte wie das PFS zur zusätzlichen Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden (14-18).

Gesamtansprechrates und Endpunkte zum Ansprechen gemäß iwCLL-Kriterien

Die ORR und die weiteren Endpunkte zum Ansprechen (TTR, DOR, CR-Rate, PR-Rate) wurden gemäß international anerkannten iwCLL-Kriterien (internationaler Workshop zu chronischer lymphatischer Leukämie, international workshop on chronic lymphocytic leukemia) der NCI-WG (Tabelle 4-13) erhoben. Sie ermöglichen Aussagen über das Erreichen einer möglichst guten und andauernden Remission (ORR, CR-Rate, PR-Rate) sowie zur Geschwindigkeit, mit der diese erreicht wird (TTR), und weiter zur Dauer einer krankheitsfreien Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit (DOR).

In Studie M13-982 war in der Hauptkohorte die ORR (gemäß IRC) der primäre Endpunkt; ORR (gemäß Prüfarzt), TTR, DOR, CR-Rate und PR-Rate waren als sekundäre Endpunkte präspezifiziert. In Studie M14-032 war die ORR (gemäß Prüfarzt) der primäre Endpunkt, DOR und TTR sekundäre Endpunkte. CR- und PR-Rate waren in Studie M14-032 nicht präspezifiziert und wurden analog zu M13-982 anhand erhobener Daten nachberechnet.

Operationalisierung

In die Bewertung des Ansprechens gemäß iwCLL-Kriterien im Rahmen der Endpunkte ORR, TTR, DOR, CR-Rate und PR-Rate flossen Daten zu CR, kompletter Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete bone marrow regeneration, CRi), nodulärer partieller Remission (nPR) und PR sowie Progression/fortschreitender Erkrankung (progressive disease, PD) ein (Tabelle 4-13).

In Studie M13-982 war in der Hauptkohorte die ORR gemäß IRC und in Studie M14-032 war die ORR gemäß Prüfarzt der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Die ORR war definiert als Anteil der Patienten mit einem Ansprechen (CR, CRi, nPR oder PR) zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie. Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine CR, CRi, nPR oder PR erreichten. Die ORR wurde bei beiden Studien durch den Prüfarzt (ORR gemäß Prüfarzt) sowie ein unabhängiges Bewertungsgremium (ORR gemäß IRC) beurteilt. Für die erweiterte Sicherheitskohorte der M13-982 wurde ORR nur gemäß Prüfarzt erhoben.

Die TTR war in der Studie M13-982 und M14-032 als die Zeit in Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR) definiert. Die Bewertung wurde durch den Prüfarzt oder ein unabhängiges Bewertungsgremium durchgeführt und beurteilt anhand der iwCLL-Richtlinien. Patienten, die nie ein Ansprechen zeigten, gingen nicht in die TTR-Auswertung ein.

Die DOR war für Patienten mit einem Gesamtansprechen (CR, CRi, nPR, PR) definiert als die Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression/zum Rezidiv (beurteilt durch Prüfarzt oder ein IRC) oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die nie ein Ansprechen zeigten, gingen nicht in die DOR-Auswertung ein. Für Patienten mit einem Ansprechen ohne Progress, Rezidiv oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse wird die Ansprechdauer zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert.

Die CR-Rate bzw. PR-Rate waren als prozentualer Anteil der Patienten mit einem Ansprechen aus CR oder CRi bzw. nPR oder PR definiert. Die Beurteilung der Remission erfolgte durch den Prüfarzt und durch ein IRC. Als Patienten ohne Ansprechen wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine CR oder CRi bzw. nPR oder PR erreichten.

Validität

Die Endpunkterhebungen zur ORR, DOR, CR-Rate und PR-Rate beruhen auf klinischen und radiologischen Daten, welche mithilfe standardisierter und international anerkannter iwCLL-Kriterien objektiv ausgewertet werden (Tabelle 4-13) (10). Dadurch ist zentrenübergreifend eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten gegeben.

Patientenrelevanz

Das in der ORR zusammengefasste Auftreten von CR, CRi, nPR und PR dient als Maß für die Tumorlast und ist in der Regel auf die Wirksamkeit der Therapie zurückzuführen (19). Da eine Heilung der CLL durch eine konventionelle Therapie derzeit als ausgeschlossen angesehen werden kann (7), ist eine an der ORR gemessene effektive Behandlung des Lymphoms als Ziel einer Anti-CLL-Behandlung zu erachten. Das durch die ORR zusammengefasste Erreichen einer möglichst guten Remission ist unmittelbar patientenrelevant, da eine Remission von möglichst hoher Qualität eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht (17, 20, 21).

Eine Verlängerung der DOR, in der ein Tumor effektiv kontrolliert ist und die Erkrankung nicht fortschreitet, ist von Bedeutung für Patienten, da in dieser Zeit nur geringe oder keine Krankheitssymptome zu erwarten sind. Außerdem verringert eine längere DOR die Notwendigkeit neuer Therapien. Die DOR ist zu denjenigen Endpunkten zu zählen, welche anstelle des OS zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Patientenrelevanz antineoplastischer Wirkstoffe herangezogen werden kann (15-17, 22).

Das in der CR-Rate zusammengefasste Auftreten von CR oder CRi, bzw. das in der PR-Rate abgebildete Auftreten von PR und nPR, beschreibt – wie zur ORR oben ausgeführt – den direkten Behandlungseffekt auf den Tumor (19). Eine Verlängerung des Ansprechens durch Stabilisierung der Erkrankung kann den emotionalen Stress vor der Angst einer Krankheitsprogression lindern. Über unterschiedliche Krebserkrankungen hinweg wurde berichtet, dass eine Verbesserung von patientenberichteten Endpunkten (patient-reported outcome, PRO) zumeist mit einer PR oder CR einherging (23). Die Patientenrelevanz der CR-Rate wurde in zurückliegenden Nutzenbewertungen im Anwendungsbereich Leukämie vom G-BA bestätigt (24).

Minimale Resterkrankungsrate

Die MRD-Rate war ein explorativer Wirksamkeitsendpunkt in den Studien M13-982 und M14-032 und ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer sehr tiefen molekularen Remission. Die Tiefe der molekularen Remission korreliert dabei sowohl mit einem verlängerten PFS als auch mit einem längeren OS (25).

Operationalisierung

Im Rahmen der Diagnostik zur MRD-Rate können MRD-positive und MRD-negative Patienten unterschieden werden. Ein Patient ist gemäß der ERIC (European Initiative on CLL)-Kriterien MRD-negativ, wenn weniger als eine CLL-Zelle unter 10.000 normalen Leukozyten nachgewiesen werden kann ($< 1/10.000$) (26, 27).

Die MRD-Rate im Blut bzw. im Knochenmark wurde in den Studien M13-982 und M14-032 definiert als der Anteil der Patienten, die MRD-negativ waren, gemessen im peripheren Blut bzw. im Knochenmark.

Validität

Die Feststellung des MRD-Status beruht auf einer sehr empfindlichen Diagnostik, welche standardisiert und nach international anerkannten Kriterien des ERIC in zentralen Laboratorien durchgeführt wurde (27, 28). Die Unterscheidung in MRD-positive oder MRD-negative Patienten unterliegt dabei keiner subjektiven Interpretation und ist Grundlage für studienübergreifend vergleichbare Messungen von Behandlungseffekten. Daten zur MRD können – im Gegensatz zum PFS oder OS – schon kurz nach der Behandlung erhoben werden (29). Aus diesem Grund wurde die Rate MRD-negativer Patienten als Endpunkt zur Darstellung des klinischen Nutzens einer Anti-Krebsbehandlung von der EMA in die Richtlinie zur Evaluierung von Krebstherapien aufgenommen (30). Weiter wurde die Validität des Endpunktes MRD-Rate (Bestimmung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR, polymerase chain reaction)) vom G-BA bestätigt (31).

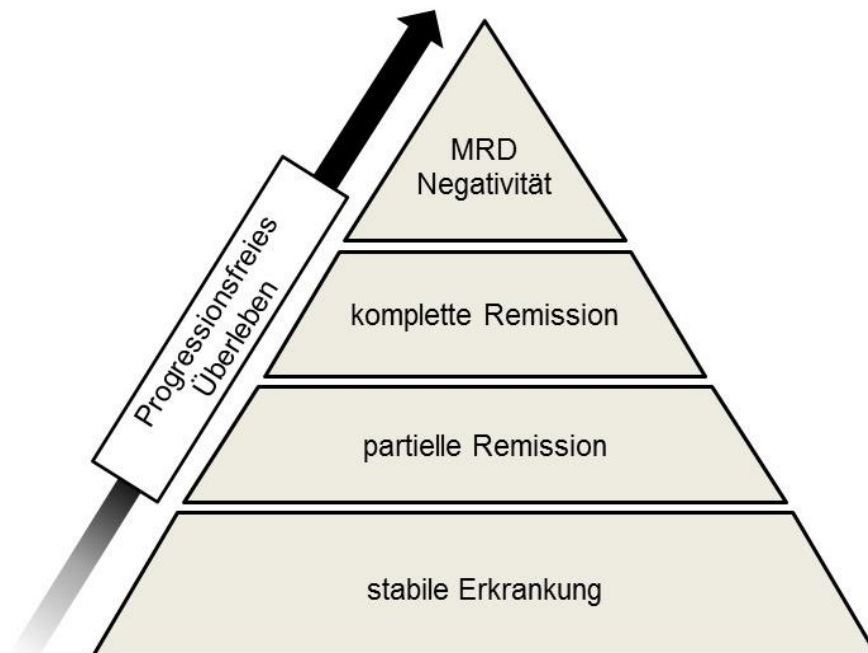


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben als Ziel einer CLL-Behandlung nach Hallek et al. 2008

Quelle: Abbildung nach Hallek et al. (2008) (29, 32)

Patientenrelevanz

Die MRD-Negativität konnte in verschiedenen Studien als wichtiger prognostischer Marker, der mit einem längeren PFS und OS korrelierte, identifiziert werden (33-42). Daher gilt das Erreichen einer MRD-negativen CR als ideales Ziel einer Anti-CLL-Behandlung (32). Der durch die MRD-Analyse mögliche Nachweis eines tiefen Therapieansprechens auf zellulärer Ebene ist damit eine Weiterentwicklung in der Evaluierung einer Anti-CLL-Behandlung (Abbildung 1) (10). Das Erreichen einer MRD-Negativität wird auch vom G-BA als wichtiger Prognosefaktor bei lymphatischen Krebserkrankungen gesehen (31).

Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenzahl

Der Endpunkt Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl war ein sekundärer Endpunkt in der Studie M13-982 und ermöglicht Aussagen über die Geschwindigkeit der Tumorverminderung. In der Studie M14-032 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Operationalisierung

Die Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl war definiert als die Anzahl an Tagen (und Stunden, falls zutreffend) vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum, an dem die Gesamtlymphozytenanzahl auf die Hälfte des Ausgangswerts reduziert wurde.

Validität

Die Endpunkterhebung der Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl beruht auf klinischen Daten, welche mithilfe standardisierter Methoden und daher objektiv ausgewertet werden können. Dadurch ist eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten studienübergreifend gegeben.

Patientenrelevanz

Eine 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl ist ein Kriterium für eine partielle Remission. Da ein schnelleres Ansprechen zu einer früheren Reduktion der Symptome beim Patienten führt, ist die Zeit bis zum Erreichen dieses Kriteriums unmittelbar patientenrelevant.

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Die Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (time to next anti-CLL treatment, TTNT) ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst langen krankheitsfreien Zeit ohne Beschwerden und Behandlungsbedürftigkeit und war ein explorativer Wirksamkeitsendpunkt in den Studien M13-982 und M14-032.

Operationalisierung

Die TTNT war als die Dauer in Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum einer neuen, nicht dem Studienprotokoll entsprechenden Einnahme einer Anti-CLL-Medikation oder bis zum Datum des Todes definiert. Patienten, die keine nächste Anti-CLL-Behandlung erhielten, wurden zum letzten Datum zensiert, zu dem bekannt war, dass keine Anti-CLL-Behandlung begonnen wurde.

Validität

Die Entscheidung über einen Wechsel der Anti-CLL-Behandlung liegt bei den jeweiligen Patienten bzw. deren Ärzten. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung beschreibt den Zeitraum, in dem die Erkrankung effektiv mit Venetoclax als Monotherapie behandelt wird und stellt eine messbare Verzögerung zur nächsten Therapielinie dar. Dies ist von Bedeutung für den Patienten, da er in dieser Zeit weitgehend ohne Beschwerden ist und die Notwendigkeit neuer Therapien sowie die damit einhergehenden Nebenwirkungen verringert wird. Mit jeder weiteren Therapielinie sind vorangegangene Therapien, bekannte Nebenwirkungen von Vortherapien sowie der aktuelle Allgemeinzustand des Patienten (Alter, Komorbiditäten) bei der Therapiewahl zu berücksichtigen, wodurch in höheren Therapielinien eingeschränkte Optionen zur Verfügung stehen (7).

Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Die Symptomskalen und Einzelsymptome des Fragebogens zur Lebensqualität der EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) erfassen PRO und waren präspezifizierte Endpunkte in den Studien M13-982 und M14-032.

Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30-Fragebogens operationalisieren dabei die Morbidität, weitere Skalen des Fragebogens bilden die Nutzendimension Lebensqualität ab. Validität, Operationalisierung und Patientenrelevanz des EORTC QLQ-C30-Fragebogens werden zusammengefasst unter Lebensqualität beschrieben.

EQ-5D-VAS

Die EQ-5D-VAS ermöglicht Aussagen über den Gesundheitszustand und war präspezifizierter Endpunkt in den Studien M13-982 und M14-032.

Operationalisierung

Der Gesundheitszustand eines Patienten wurde anhand einer visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L-Fragebogens beurteilt. Die EQ-5D-VAS wurde zu mehreren im Studienprotokoll definierten Zeitpunkten erhoben und als Verlaufsbeobachtung ausgewertet. Für die EQ-5D-VAS ist eine Verbesserung durch eine positive Veränderung zum Ausgangswert gekennzeichnet (0 entspricht schlechtestem Gesundheitszustand, 100 entspricht bestem Gesundheitszustand). Der G-BA gibt an, dass die MID für die EQ-5D-VAS, basierend auf einer Validierungsstudie für Krebserkrankungen, bei 7 bis 12 Punkten zu verorten ist. Weiterhin empfiehlt der G-BA, im Falle der Darstellung einer MID von 7 zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 10 oder 12 Punkten durchzuführen (3). Im vorliegenden Dossier werden daher Analysen mit der Untergrenze von 7 Punkten dargestellt und zusätzlich eine konservative Auswertung mit einer MID von 12 Punkten.

Validität

Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt und stellt ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes aus Patientensicht dar (43, 44). Die EQ-5D-VAS wurde und wird in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit CLL eingesetzt (45-47).

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes – gemessen anhand der EQ-5D-VAS – ist entsprechend § 2 Absatz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (48).

Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Krebszentrums

Der MDASI ermöglicht Aussagen über Krankheitsfreiheit und Behandlungsbedürftigkeit und war ein präspezifizierter Endpunkt in der Studie M13-982. In der Studie M14-032 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Operationalisierung

Der MDASI war in der Studie M13-982 als fragebogengestützte Datensammlung von PRO definiert. Mithilfe eines Fragebogens wurden Auswirkungen auf 13 Symptomkategorien (Schmerz, Fatigue, Übelkeit, Schlafstörung, Stress, Kurzatmigkeit, Appetitverlust, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Niedergeschlagenheit, Erbrechen, Gedächtnisschwächen, Taubheitsgefühl) und sechs durch Symptome beeinflussbare Lebensbereiche (Generelle Aktivität, Gefühlslage, Fähigkeit zu gehen, Arbeit, Beziehungen zu anderen Personen, Lebenslust) beurteilt.

Eine Symptomverbesserung wird für den MDASI durch eine negative Veränderung im Wert angezeigt. Dabei wird eine Veränderung um mindestens 0,98 und 1,21 als MID berichtet (49). Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung zu Venetoclax die MID von 0,98 Punkten verwendet (9). Im vorliegenden Dossier werden daher Analysen mit der MID von 0,98 Punkten durchgeführt und zusätzlich eine Auswertung mit einer MID von 1,21 Punkten.

Die analysierte Population schließt Patienten ein, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Validität

Der MDASI ist zur psychometrischen Erfassung von PRO anhand von Symptomlisten in verschiedene Krebsindikationen und für die Anwendung in Deutschland validiert (50-52).

Patientenrelevanz

Mittels des MDASI werden für den Patienten direkt relevante Symptome einer Krebserkrankung – bspw. Fatigue, Nachtschweiß, Infektionsanfälligkeit – sowie die dadurch hervorgerufene Beeinträchtigung des Alltags der befragten Krebspatienten beurteilt und dokumentiert.

Lebensqualität

Unter der Nutzendimension Lebensqualität werden Angaben aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 dargestellt.

EORTC QLQ-C30

Die Skalen des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 ermöglichen Aussagen über die Verbesserung oder den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Symptomatik und waren präspezifizierte Endpunkte in den Studien M13-982 und M14-032.

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 war als fragebogengestützte PRO-Datensammlung definiert.

Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert. Im Allgemeinen werden Veränderungen um 5 bis 10 Punkte als für den Patienten relevant betrachtet (53, 54). Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) wurde entsprechend der Anmerkung des G-BA die konservative Auswertung mit einer MID von 10 Punkten verwendet (2).

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist für onkologische Studien validiert (55, 56). Der EORTC QLQ-C30 ist der am häufigsten verwendete Lebensqualitätsfragebogen in onkologischen Studien und wurde zur Erfassung der Lebensqualität in weiteren großen CLL-Studien verwendet (57). Der Fragebogen wurde und wird in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit CLL eingesetzt (45-47).

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung der Symptomatik, Morbidität und Lebensqualität – gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-C30 – ist entsprechend § 2 Absatz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (48).

Verträglichkeit

Im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln muss deren Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Die unerwünschten Ereignisse ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen und Verträglichkeit einer Anti-CLL-Behandlung. Sie wurden standardmäßig in den Studien M13-982 und M14-032 gemäß Guter klinischer Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erhoben.

Operationalisierung

In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Zur Darstellung der Verträglichkeit wurde die Gesamtzahl der UE dokumentiert. Außerdem wurde aufgeschlüsselt nach:

- UE
- SUE
- UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- Häufigste UE (≥ 15 % der Patienten) nach SOC und PT
- Häufigste SUE (≥ 10 % der Patienten) nach SOC und PT
- Häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 10 % der Patienten) nach SOC und PT
- UE von speziellem Interesse
 - Tumorlysesyndrom
 - Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Sekundäres Primärmalignom
 - Medikamenteninduzierte Leberschädigung
 - Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.

Validität

Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (GCP, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use E6) erstellt und berichtet (58). In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan

berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) codiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

Patientenrelevanz

Das Auftreten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse ist per Definition patientenrelevant (59).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da keine RCT vorlagen, wurde keine Meta-Analyse unter Berechnung von Effektschätzern durchgeführt. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

Da jedoch in einer der Teilpopulationen des vorliegenden Anwendungsgebietes Ergebnisse aus mehr als einer nicht vergleichenden Studie vorliegen, werden die Ergebnisse aus den zulassungskonformen Subpopulationen zusätzlich gepoolt dargestellt. Die Daten wurden auf Individualebene gepoolt und analysiert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten Symptomatik anhand des MDASI und der EQ-5D-VAS durchgeführt.

Primäre Analysen waren für die Endpunkte der PRO-Daten sowohl die Veränderung der Skalen von Baseline bis zum Bewertungszeitpunkt als auch die Zeit bis zur Verschlechterung und die Zeit bis zur Verbesserung (für EORTC QLQ-C30: Veränderung des Scores um mindestens 10 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt; für MDASI: Veränderung des

Scores um mindestens 0,98 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt; für EQ-5D-VAS: Veränderung des Scores um mindestens 7 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt).

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

MDASI:

- Zeit bis zur Verschlechterung (Veränderung des Scores um mindestens 1,21 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt)
- Zeit bis zur Verbesserung (Veränderung des Scores um mindestens 1,21 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt)

EQ-5D-VAS:

- Zeit bis zur Verschlechterung (Veränderung des Scores um mindestens 12 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt)
- Zeit bis zur Verbesserung (Veränderung des Scores um mindestens 12 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt)

Zu den Endpunkten PFS, ORR, CR, PR, TTR und DOR gemäß Prüfarzt wurden folgende sekundäre Analysen durchgeführt:

- PFS gemäß IRC
- ORR gemäß IRC
- CR gemäß IRC
- PR gemäß IRC
- TTR gemäß IRC
- DOR gemäß IRC

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht

werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Da im Rahmen des vorliegenden Dossiers keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, sind Interaktionstests nicht berechenbar.

Für den Fall, dass nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt (59). Für die Subgruppenvariable geografische Region wurde von diesem Vorgehen abgewichen. Da diese Variable ausdrücklich vom GBA gefordert ist, werden Subgruppenanalysen für diese Variable für alle Endpunkte durchgeführt.

Subgruppenanalysen werden im Dossier lediglich für die gepoolten Daten dargestellt, für die einzelnen Studien werden Subgruppenanalysen durchgeführt und dem Dossier beigelegt.

Die in Tabelle 4-14 dargestellten Faktoren wurden für die Subgruppenanalysen herangezogen.

Tabelle 4-14: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung zu Venetoclax als Monotherapie

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe	Subgruppen-Kategorien im Dossier
Geschlecht	dichotom	präspezifiziert für M13-982 und M14-032	männlich; weiblich
Alter	dichotom	präspezifiziert für M13-982 und M14-032	< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre
Geografische Region	3 Ausprägungen	nein	Europa; Rest der Welt; USA
Ethnie	3 Ausprägungen	präspezifiziert für M13-982 (schwarz, weiß, andere ^a) und M14-032 (schwarz, weiß, asiatisch, andere ^a)	schwarz, weiß, asiatisch
Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	6 Ausprägungen	präspezifiziert für M13-982 und M14-032 (1, 2, 3, 4, ≥ 5)	0, 1, 2, 3, 4; ≥ 5 ^b
LDH-Status zu Baseline	dichotom	präspezifiziert für M13-982	0 bis 1 × ULN; > 1 × ULN
Lymphknotengröße zu Baseline	dichotom	präspezifiziert für M13-982 und M14-032	< 5 cm; ≥ 5 cm
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	dichotom	präspezifiziert für M13-982 und M14-032	< 25×10 ⁹ /L; ≥ 25×10 ⁹ /L
ECOG-PS	dichotom	präspezifiziert für M13-982 (0; ≥ 1) und M14-032 (0; 1; 2)	0; ≥ 1
Fludarabin refraktär	dichotom	präspezifiziert für M13-982 und M14-032	ja; nein
IgHV-Mutationsstatus	dichotom	präspezifiziert für M13-982	mutiert; unmutiert
<p>a: Kategorie „andere“ wird nicht dargestellt, da in dieser Kategorie keine Patienten sind</p> <p>b: in den Studien M13-982 und M14-32 wurden die Kategorien 1, 2, 3, 4, ≥ 5 präspezifiziert, in der Analyse tauchen jedoch auch Patienten mit der Kategorie 0 auf</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; ULN: obere Grenze des Normalbereichs</p>			

Die Wahl der Trennpunkte basierte dabei auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in den Studien.

In Tabelle 4-15 sind diese Subgruppenvariablen inklusive des Grundes für die Nichtberücksichtigung beschrieben.

Tabelle 4-15: Im Dossier nicht dargestellte Subgruppenmerkmale für Venetoclax als Monotherapie

Merkmal	Darstellung	Subgruppen-Kategorien	Begründung für Nicht-Darstellung
Länder	-	-	Subgruppendarstellung durch geografische Region abgedeckt. Geringe Fallzahlen für die Studie M13-982 in den einzelnen Subgruppenkategorien, da die Studie in 7 Ländern durchgeführt wird. Die Studie M14-032 wird nur in den USA durchgeführt. Subgruppendarstellung erfolgt konsistent zu Vorgehen bei M13-982.
Zentren	-	-	Subgruppendarstellung durch geografische Region abgedeckt. Geringe Fallzahlen in den einzelnen Subgruppenkategorien, da Studien in 39 Zentren (M13-982) bzw. in 15 Zentren (M14-032) durchgeführt werden.
Alter	-	< 75 Jahre; ≥ 75 Jahre	Subgruppendarstellung durch Subgruppe Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) abgedeckt.
Lymphknotengröße zu Baseline	-	< 10 cm; ≥ 10 cm	Subgruppendarstellung durch Subgruppe Lymphknotengröße zu Baseline (< 5 cm; ≥ 5 cm) abgedeckt.
17p-Deletionsstatus (M13-982: zentrales Labor)	-	ja; nein	. Da dieses Kriterium in die Definition der Population eingeflossen sind, sind Subgruppenanalysen bezüglich dieser Variablen nicht sinnvoll.
TP53-Mutationsstatus (zentrales Labor)	-	ja; nein	Da dieses Kriterium in die Definition der Population eingeflossen sind, sind Subgruppenanalysen bezüglich dieser Variablen nicht sinnvoll.
TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion (gemessen)	-	ja; nein	Da Kriterien in die Definition der Population eingeflossen sind, sind Subgruppenanalysen bezüglich dieser Variablen nicht sinnvoll.
BCRi Versager	-	ja; nein	Nur für Studie M13-982 präspezifiziert. Subgruppendarstellung durch die Einteilung in Subpopulationen bereits berücksichtigt.
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	-	< 100×10 ⁹ /L; ≥ 100×10 ⁹ /L	Subgruppendarstellung durch Subgruppe Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline (< 25×10 ⁹ /L; ≥ 25×10 ⁹ /L) abgedeckt.

Merkmal	Darstellung	Subgruppen-Kategorien	Begründung für Nicht-Darstellung
Binet-Staging bei Diagnose	-	Stage A, B oder C	Nur für die Studie M14-032 präspezifiziert. Subgruppendarstellung durch Subgruppen zu Krankheitsschwere (Lymphknotengröße zu Baseline und Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline) abgedeckt.
Rai-Staging bei Diagnose	-	Stage 0, 1, 2, 3, oder 4	Nur für die Studie M14-032 präspezifiziert. Subgruppendarstellung durch Subgruppen zu Krankheitsschwere (Lymphknotengröße zu Baseline und Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline) abgedeckt.
Zahl der vorangegangenen BCRi-Behandlungen	-	< 2; ≥ 2	Nur für die Studie M14-032 präspezifiziert. Subgruppendarstellung bereits durch die Einteilung in Subpopulationen berücksichtigt.
Vorangegangene Chemo-Immuntherapie	-	ja; nein	Nur für die Studie M14-032 präspezifiziert. Diese Subgruppe wurde bereits bei der Definition für Teilpopulation II als Kriterium verwendet und für Patienten, die in Teilpopulation I dargestellt sind, ist eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet, da Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation sehr schnell auf eine Chemo-Immuntherapie versagen.
17p: kurzer Arm von Chromosom 17; BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; del(17p): Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53			

Im SAP der Studie M13-982 wurde für die Efficacy-Endpunkte ORR (gemäß Prüfarzt und IRC), CR, PR, DOR, TTR, PFS, 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl und OS die Darstellung der in Tabelle 4-14 genannten Subgruppenanalysen präspezifiziert. Für ORR (gemäß Prüfarzt), CR und PR wurden analog zum Studienbericht die präspezifizierten Subgruppenanalysen im Dossier dargestellt. Auf eine Darstellung aller präspezifizierten Subgruppenanalysen wurde für den Endpunkt ORR gemäß IRC-Bewertung aufgrund von relativ geringen Patientenzahlen verzichtet, auch für die Endpunkte PFS, DOR, TTR und 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl erfolgte eine komplette Subgruppendarstellung in Anlehnung an den Studienbericht nicht. In Hinblick auf die besondere Relevanz von OS wurden für diesen Endpunkt ebenfalls die präspezifizierten Subgruppen aus Tabelle 4-14 dargestellt. Für alle Endpunkte mit Ausnahme von ORR (gemäß Prüfarzt), CR, PR und OS wurden nur die gemäß Dossievorlage erforderlichen

Subgruppenanalysen (Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (Lymphknotengröße zu Baseline, Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline) und geografische Region) im Dossier dargestellt; die restlichen der in Tabelle 4-14 genannten Subgruppenanalysen wurden mit dem Dossier zur Verfügung gestellt.

Für die Studie M14-032 waren für ORR (gemäß Prüfarzt und IRC) dieselben Subgruppenanalysen präspezifiziert wie für die Studie M13-982 sowie zusätzlich die Subgruppenanalysen für Binet-Staging und Rai-Staging bei Diagnose, Zahl der vorangegangenen BCRi-Behandlungen und vorangegangene Chemo-Immuntherapie. Auf die Darstellung dieser zusätzlichen Subgruppen wurde wie in Tabelle 4-15 beschrieben verzichtet. Die Subgruppendarstellung und Ablage erfolgt analog zu Studie M13-982.

Für Sensitivitätsanalysen und sekundäre Analysen wurden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Für die Häufigsten UE nach SOC und PT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Häufigsten UE nach SOC und PT nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Aus diesem Grund wurde auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

¹² B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
HO139 (2015 004985 27)	nein	nein ^b	laufend	10 Jahre	Induktionstherapie: Obinutuzumab, gefolgt von Obinutuzumab+Venetoclax Erhaltungstherapie: Venetoclax (Standardtherapie vs. Therapie auf Basis der MRD)
<p>a: Als Studiendauer ist der Zeitraum vom Einschluss des ersten Patienten bis zum (geschätzten) letzten Studienbesuch des letzten Patienten angegeben.</p> <p>b: AbbVie ist für diese Studie kein Sponsor, jedoch finanziell beteiligt.</p> <p>MRD: minimale Resterkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 14.09.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HO139 (2015 004985 27)	In dieser Studie erhalten die Patienten vor der Monotherapie mit Venetoclax eine Induktionstherapie aus Obinutuzumab, gefolgt von Obinutuzumab plus Venetoclax. Damit entsprechen weder die Patientenpopulation noch die Intervention dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

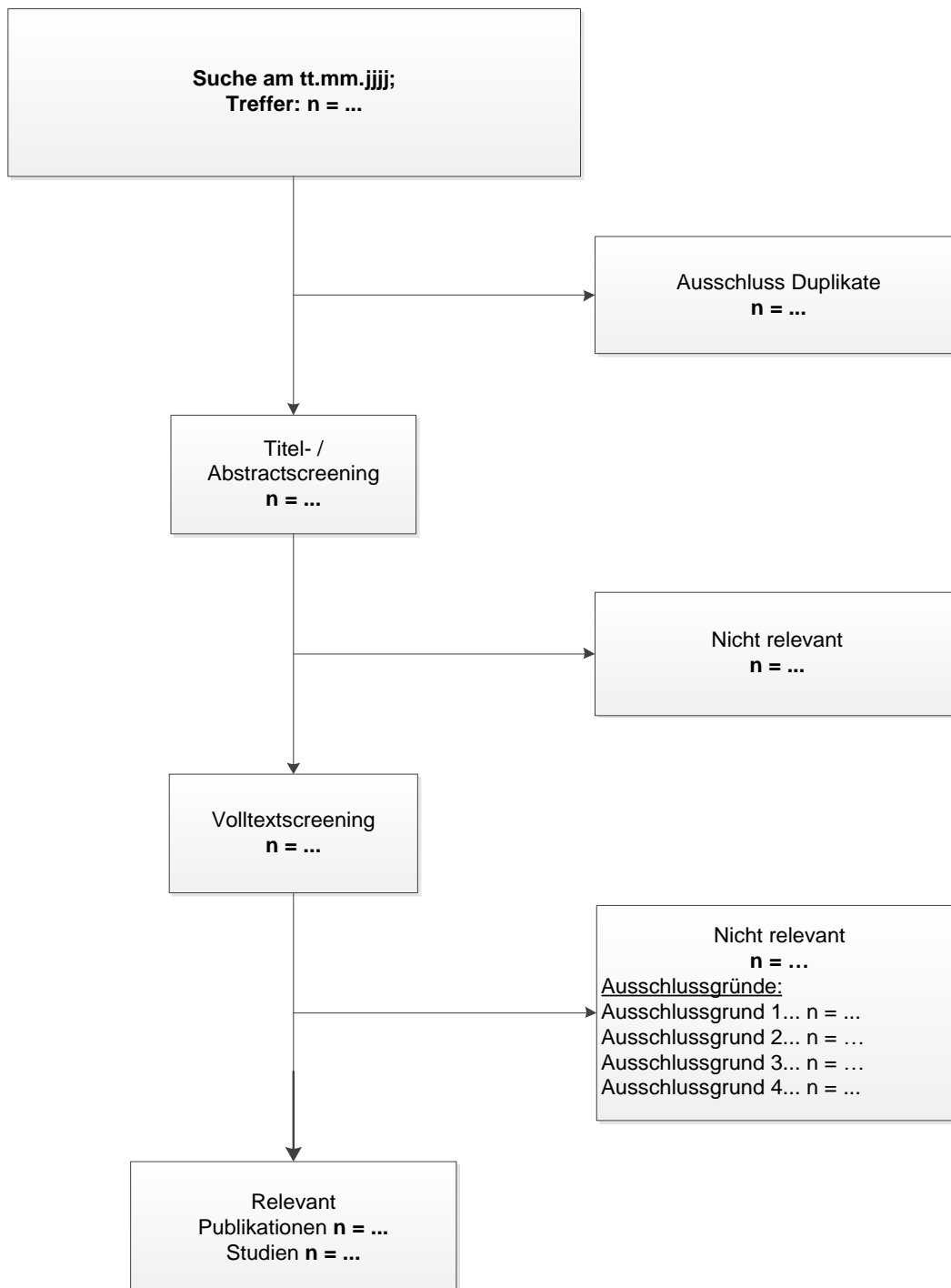


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

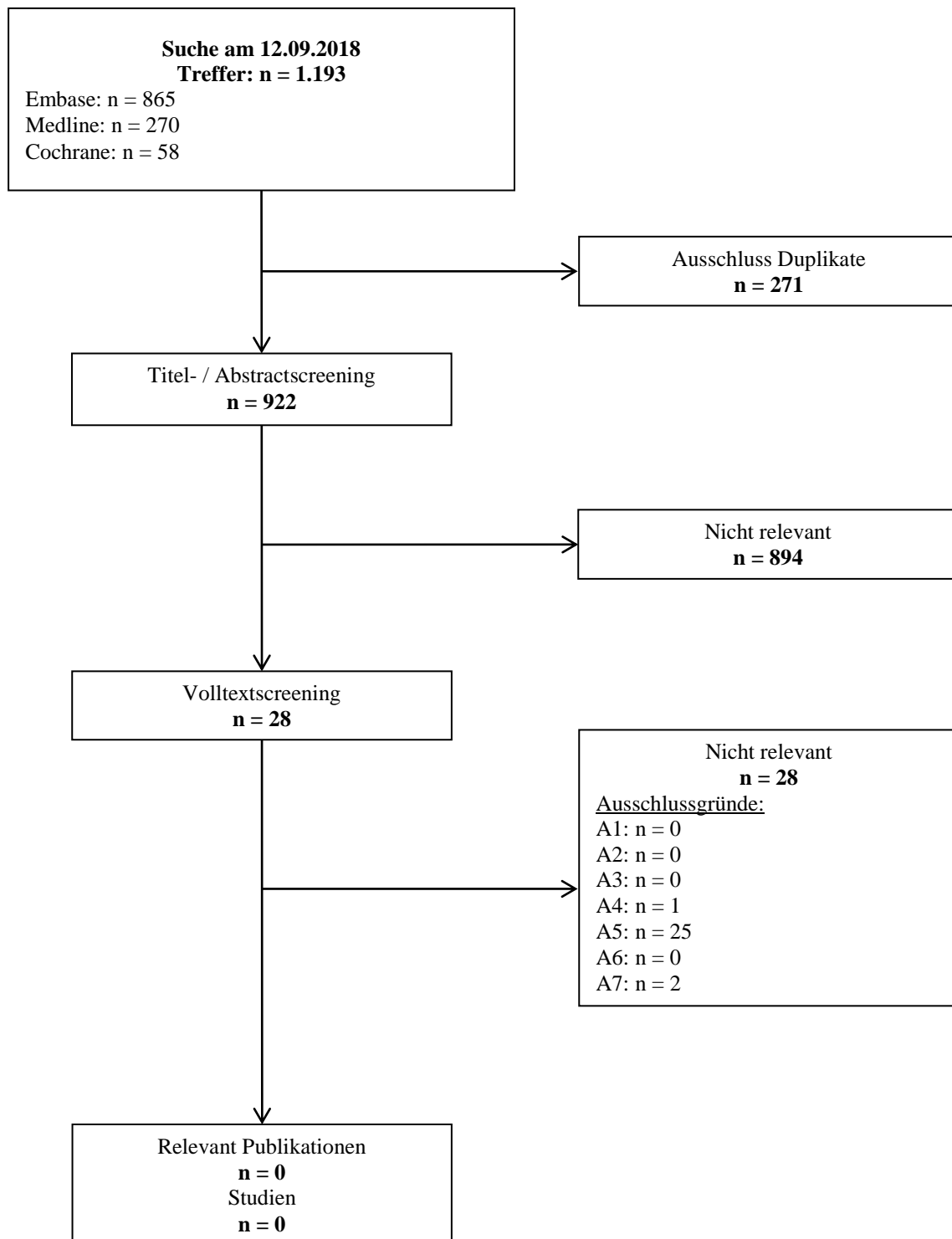


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Venetoclax fand am 12. September 2018 statt und erzielte insgesamt 1.193 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n=271) verblieben

922 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 894 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für 28 Publikationen war eine Sichtung des Volltextes notwendig. Diese 28 Publikationen wurden alle begründet auf Volltextebene ausgeschlossen (Anhang 4-C).

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-16) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
-				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Die Studienregistersuche ergab keinen Treffer hinsichtlich einer relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 14.09.2018.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
-						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool enthält keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n=354) <Gruppe 2> (n=347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind,*

aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

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

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

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
HO139 (2015 004985 27)	nein	nein ^b	laufend	10 Jahre	Induktionstherapie: Obinutuzumab, gefolgt von Obinutuzumab+Venetoclax Erhaltungstherapie: Venetoclax (Standardtherapie vs. Therapie auf Basis der MRD)
<p>a: Als Studiendauer ist der Zeitraum vom Einschluss des ersten Patienten bis zum (geschätzten) letzten Studienbesuch des letzten Patienten angegeben.</p> <p>b: AbbVie ist für diese Studie kein Sponsor, jedoch finanziell beteiligt.</p> <p>MRD: minimale Resterkrankung; RCT: randomisierte kontrolliert Studie</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 14.09.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-28 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HO139 (2015 004985 27)	In dieser Studie erhalten die Patienten vor der Monotherapie mit Venetoclax eine Induktionstherapie aus Obinutuzumab, gefolgt von Obinutuzumab plus Venetoclax. Damit entsprechen weder die Patientenpopulation noch die Intervention dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

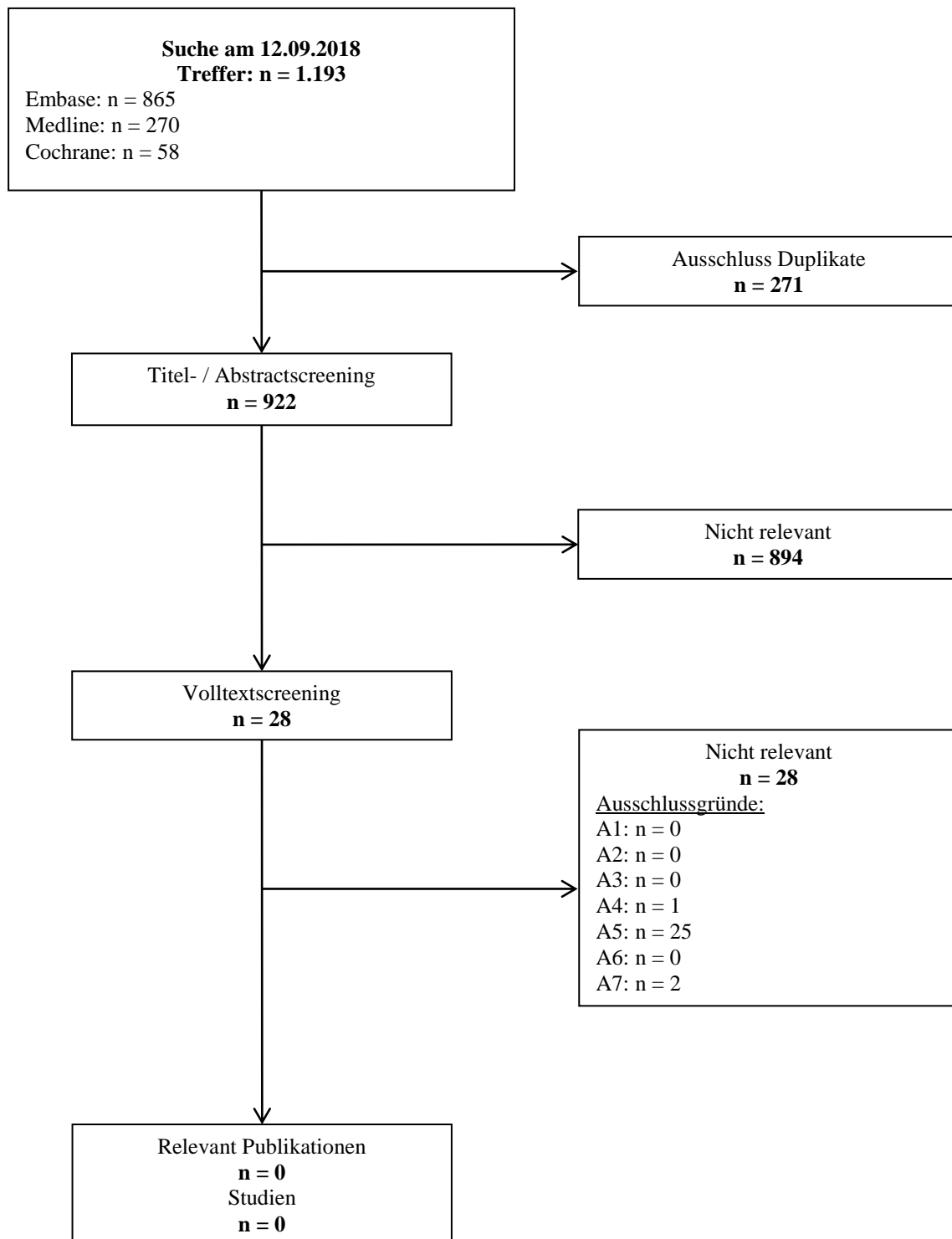


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Venetoclax für indirekte Vergleiche fand am 12. September 2018 statt und erzielte insgesamt 1.193 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n=271) verblieben 922 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 894 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für 28 Publikationen war eine Sichtung des Volltextes notwendig. Diese 28 Publikationen wurden alle begründet auf Volltextebene ausgeschlossen (Anhang 4-C).

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche identifiziert, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) im Rahmen von indirekten Vergleichen für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-28) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
-				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Studienregistersuche ergab keinen Treffer hinsichtlich einer relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen indirekten Vergleich mit der ZVT erlaubt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 14.09.2018.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-31: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
-						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert						
-						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool enthält keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen indirekten Vergleich mit der ZVT erlaubt. Da auf Seite des zu bewertenden Arzneimittels keine Studie vorliegt, erübrigt sich eine Suche nach RCT mit der ZVT.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-33: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
-					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 14.09.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-37 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

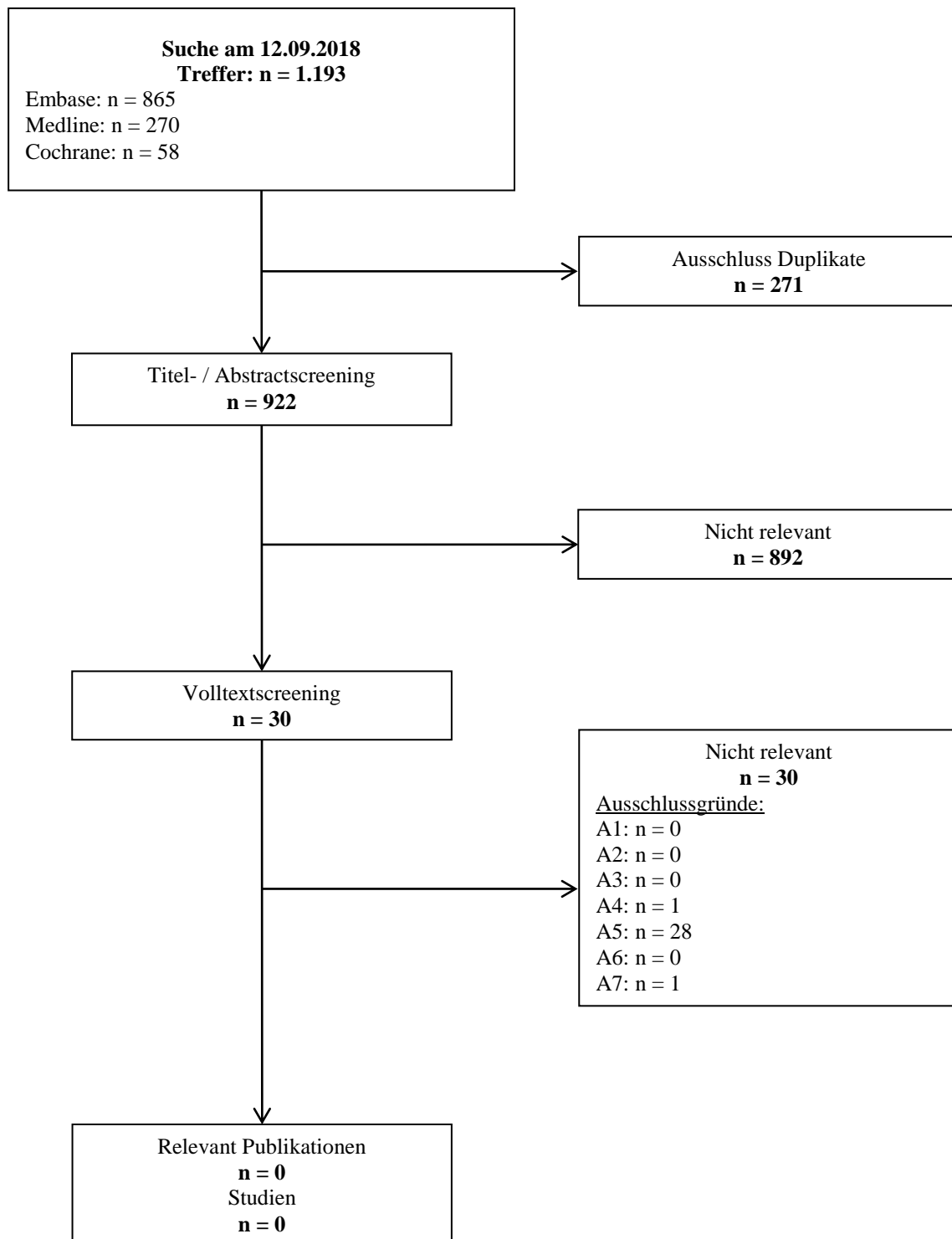


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Venetoclax fand am 12. September 2018 statt und erzielte insgesamt 1.193 Treffer. Nach

Duplikatausschluss (n=271) verblieben 922 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 892 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für 30 Publikationen war eine Sichtung des Volltextes notwendig. Diese 30 Publikationen wurden alle begründet auf Volltextebene ausgeschlossen (Anhang 4-C).

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-16) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
-				

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die Studienregistersuche ergab keine Treffer hinsichtlich relevanter nicht randomisierter vergleichender Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 14.09.2018.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.2.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-40: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
-						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Der Studienpool enthält keine relevanten nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) im Rahmen von indirekten Vergleichen für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-44: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
HO139 (2015 004985 27)	nein	nein ^b	laufend	10 Jahre	Induktionstherapie: Obinutuzumab, gefolgt von Obinutuzumab+ Venetoclax Erhaltungstherapie: Venetoclax (Standardtherapie vs. Therapie auf Basis der MRD)
M12-175 (NCT01328626)	ja	ja	laufend ^c	8 Jahre	Venetoclax
M13-833 (NCT03236857)	nein	ja	laufend ^d	5 Jahre	Venetoclax (mit oder ohne andere Therapien)
M13-834 (NCT02265731)	nein	ja	laufend ^c	6 Jahre	Venetoclax
M13-982 (NCT01889186)	ja	ja	laufend ^c	7 Jahre	Venetoclax

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ^a	Therapiearme
M14-032 (NCT02141282)	ja	ja	laufend ^c	4 Jahre	Venetoclax
M14-728 (NCT02966756)	nein	ja	laufend ^d	7 Jahre	Venetoclax
M15-550 (NCT02756611)	nein	ja	laufend ^c	6 Jahre	Venetoclax
M15-889 (NCT02980731)	nein	ja	laufend ^c	6 Jahre	Venetoclax
M16-185	nein	ja	laufend	1,5 Jahre	Venetoclax in Kombination mit Ethinylestradiol und Levonorgestrel (Kontrazeptivum)
P16-489 (NCT03310190)	nein	ja	laufend ^d	2 Jahre	Venetoclax
P16-562	nein	ja	laufend	7 Jahre	Venetoclax und weitere Therapien
P16-913 (NCT03415035)	nein	ja	laufend ^d	4 Jahre	Venetoclax
P17-132 (NCT03342144)	nein	ja	laufend ^d	3 Jahre	Venetoclax
P19-287 (NCT03659669)	nein	ja	laufend	6 Jahre	Venetoclax
<p>Die ebenfalls zur Zulassung eingereichten Studien GO28440, GP28331 und M13-365 liegen nicht im Anwendungsgebiet und werden daher nicht aufgeführt.</p> <p>a: Als Studiendauer ist der Zeitraum vom Einschluss des ersten Patienten bis zum (geschätzten) letzten Studienbesuch des letzten Patienten angegeben.</p> <p>b: AbbVie ist für diese Studie kein Sponsor, jedoch finanziell beteiligt.</p> <p>c: Rekrutierung abgeschlossen</p> <p>d: Rekrutierung hat begonnen</p> <p>MRD: minimale Resterkrankung; RCT: randomisierte kontrolliert Studie</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-44 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 14.09.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-44 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HO139 (2015 004985 27)	In dieser Studie erhalten die Patienten vor der Monotherapie mit Venetoclax eine Induktionstherapie aus Obinutuzumab, gefolgt von Obinutuzumab plus Venetoclax. Damit entsprechen weder die Patientenpopulation noch die Intervention dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet.
M12-175 (NCT01328626)	Da es sich bei dieser Studie um eine Phase-I-Studie handelt, entspricht sie nicht den Einschlusskriterien des Studientyps bei Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.
M13-833 (NCT03236857)	Die Aufdosierung der Intervention Venetoclax erfolgt in dieser Studie nicht gemäß Zulassungstext (1).
M13-834 (NCT02265731)	Die Intervention Venetoclax als Monotherapie wird nur im Phase-I-Teil der Studie verabreicht. Eine Studie der Phase I entspricht nicht den Einschlusskriterien des Studientyps bei der Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.
M14-728 (NCT02966756)	Diese Studie ist laufend und befindet sich in der Rekrutierungsphase. Es liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch kein Studienbericht vor, der gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.
M15-550 (NCT02756611)	Diese Studie ist laufend. Es liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch kein Studienbericht vor, der gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.
M15-889 (NCT02980731)	Diese Studie ist laufend und befindet sich in der Rekrutierungsphase. Es liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch kein Studienbericht vor, der gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.
M16-185	Die Aufdosierung der Intervention Venetoclax erfolgt in dieser Studie nicht gemäß Zulassungstext (1).
P16-489 (NCT03310190)	Beobachtungsstudie
P16-562	Beobachtungsstudie
P16-913 (NCT03415035)	Beobachtungsstudie
P17-132 (NCT03342144)	Beobachtungsstudie
P19-287 (NCT03659669)	Beobachtungsstudie

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

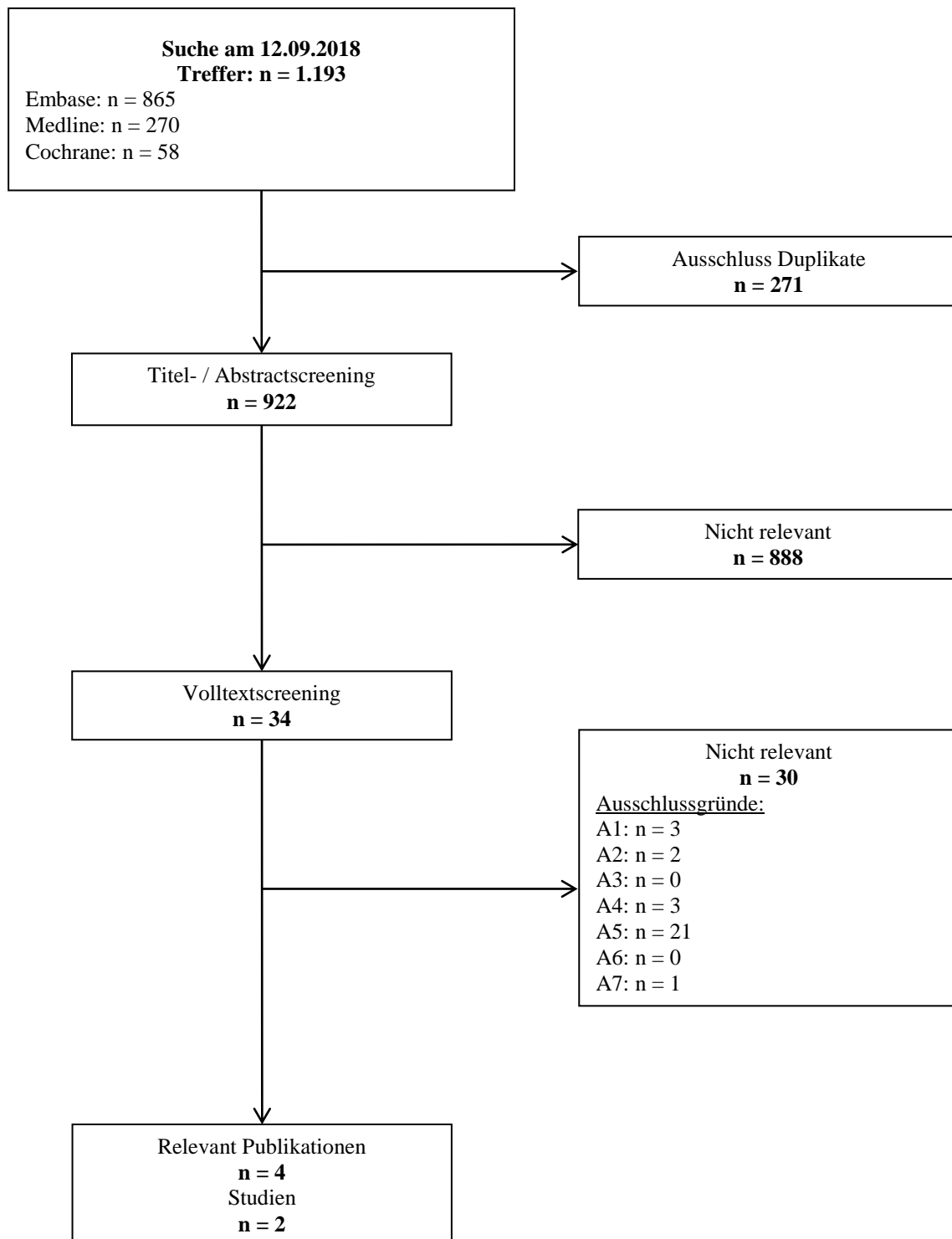


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu Venetoclax fand am 12. September 2018 statt und erzielte insgesamt 1.193 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n=271) verblieben 922 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien

(Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 888 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für 34 Publikationen war eine Sichtung des Volltextes notwendig. Von diesen wurden 30 Publikationen begründet auf Volltextebene ausgeschlossen (Anhang 4-C).

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden vier relevante Publikationen für zwei Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können: Studie M13-982 (60, 61) und Studie M14-032 (62, 63).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-16) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-46: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
M13-982	ClinicalTrials.gov (NCT01889186, (64)) EU-CTR (2012-004027-20, (65)) ICTRP (DRKS00005494, (66);NCT01889186, (67)) PharmNet.Bund (2012-004027-20, (68))	ja	ja	laufend
M14-032	ClinicalTrials.gov (NCT02141282, (69)) ICTRP (NCT02141282, (70))	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: Studienregister clinicaltrialsregister.eu; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

Im Rahmen der Studienregistersuche wurden zwei Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können: M13-982 und M14-032.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 14.09.2018.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-47: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
M13-982 (NCT01889186)	ja	ja	nein	ja, sowie Analysen (11, 71-74)	ja (64-68)	ja (60, 61)
M14-032 (NCT02141282)	ja	ja	nein	ja, sowie Analysen (72, 73, 75-78)	ja (69, 70)	ja (62, 63)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

Weder durch die systematische bibliografische Suche, noch durch die Suche in Studienregistern konnten vergleichende Studien mit Venetoclax identifiziert werden, die gemäß Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) oder Zulassungstext (1) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Zur Beurteilung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden die aktuellen Daten der nicht vergleichenden Studien M13-982 und M14-032 als beste verfügbare Evidenz gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
M13-982 (NCT01889186)	Offene, einarmige, internationale, multizentrische, Phase-II-Studie	Vorbehandelte und nicht vorbehandelte, erwachsene (≥ 18 Jahre) CLL- Patienten mit del(17p)	Venetoclax (N=158)	Aufdosierungsphase: vier bis fünf Wochen. Die Behandlung mit Venetoclax kann bis zu zwei Jahre nach der Aufnahme des letzten Studienteilnehmers fortgeführt werden solange Venetoclax weiter toleriert wird, keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Krankheit auftreten oder irgendein Ausschlusskriterium erfüllt wird.	39 Zentren in USA, Australien, Kanada und Europa (Frankreich, Deutschland, Polen, und Vereinigtes Königreich) Studienbeginn: 27.06.2013 (Screening erster Patient) Datenschnitt: 15.06.2017 Studienende: noch nicht erreicht	<u>Primärer Endpunkt:</u> ORR <u>Weitere Endpunkte:</u> OS, DOR, CR, PR, MRD, EFS, PFS, TTP, TTR, Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozyten- anzahl, Anteil Patienten, die zur Stammzelltrans- plantation wechselten, TTNT, MDASI, EORTC QLQ-C30 und CLL16, EQ-5D-5L, UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
M14-032 (NCT02141282)	Offene, zweiarmige, nicht vergleichende, nicht randomisierte, multizentrische, Phase-II-Studie stratifiziert nach Vorbehandlung	Vorbehandelte, erwachsene (≥ 18 Jahre) CLL- Patienten, rezidiert oder refraktär auf eine BCRi-Behandlung	Venetoclax (N=127)	Aufdosierungsphase: fünf Wochen. Die Behandlung mit Venetoclax kann bis zu zwei Jahre nach der Aufnahme des letzten Studienteilnehmers fortgeführt werden, solange Venetoclax weiter toleriert wird, keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Krankheit auftreten oder irgendein Ausschlusskriterium erfüllt wird.	15 Zentren in USA Studienbeginn: 10.09.2014 (Screening erster Patient) Datenschnitt: 26.07.2017 Studienende: noch nicht erreicht	<u>Primäre Endpunkte:</u> ORR, UE <u>Weitere Endpunkte:</u> OS, TTR, DOR, MRD, EFS, PFS, TTP, TTNT, EORTC QLQ-C30 und CLL16, EQ-5D-5L
<p>BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; del(17p): 17p-Deletion; DOR: Ansprechdauer; EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-CLL16: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire CLL Core 16; EQ-5D-5L: fünfstufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung; TTP: Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung; TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
M13-982 (NCT01889186)	Venetoclax 400 mg/Tag (ab 4. oder 5. Wo.), orale Gabe als Filmtablette (QD)	Nicht zutreffend	<u>Venetoclax als Standard in der Hauptkohorte:</u> ≤ 20 mg/Tag (1. Tag) 50 mg/Tag (2. – 7. Tag) 100 mg/Tag (2. Wo.) 200 mg/Tag (3. Wo.) <u>oder als Standard in der erweiterten Sicherheitskohorte:</u> ≤ 20 mg/Tag (1. Tag) 20 mg/Tag (2. – 7. Tag) 50 mg/Tag (2. Wo.) 100 mg/Tag (3. Wo.) 200 mg/Tag (4. Wo.) Alle Patienten, unabhängig vom Risiko für ein Tumorlysesyndrom, wurden wöchentlich bis zu einer Zieldosis von 400 mg pro Tag auftitriert. Falls es z.B. aufgrund von Elektrolytveränderungen zu einer Unterbrechung der Aufdosierung bzw. der Gabe von Venetoclax kam, wurden die weitere Gabe und die weitere Aufdosierung anhand eines im Protokoll beschriebenen Dosierungsschemas wieder aufgenommen.
M14-032 (NCT02141282)	Venetoclax ^a 400 mg/Tag (ab 5. Wo.), orale Gabe als Filmtablette (QD)	Venetoclax ^a 400 mg/Tag (ab 5. Wo.), orale Gabe als Filmtablette (QD)	<u>Venetoclax als Standard:</u> ≤ 20 mg/Tag (1. Tag) 20 mg/Tag (2. – 7. Tag) 50 mg/Tag (2. Wo.) 100 mg/Tag (3. Wo.) 200 mg/Tag (4. Wo.) Alle Patienten, unabhängig vom Risiko für ein Tumorlysesyndrom, wurden wöchentlich bis zu einer Zieldosis von 400 mg pro Tag auftitriert. Falls es z.B. aufgrund von Elektrolytveränderungen zu einer Unterbrechung der Aufdosierung bzw. der Gabe von Venetoclax kam, wurden die weitere Gabe und die weitere Aufdosierung anhand eines im Protokoll beschriebenen Dosierungsschemas wieder aufgenommen.

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
a: Die Studie war in der Hauptkohorte zweiarmig (Arm A und Arm B). Die Patienten in Arm A waren rezidiert nach oder refraktär auf eine Therapie mit Ibrutinib, die Patienten im Arm B rezidiert nach oder refraktär auf eine Therapie mit Idelalisib. Zusätzlich gab es eine Erweiterungskohorte.			
QD: einmal täglich; Wo.: Woche			

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie für Teilpopulation I, ITT-Population)

Gruppe	Venetoclax
Teilpopulation I	
M13-982	N=73
Geschlecht n (%)	
weiblich	31 (42,5)
männlich	42 (57,5)
Ethnie n (%)	
schwarz	1 (1,4)
weiß	71 (98,6)
missing	1
Alter in Jahren	
MW (SD)	65,4 (10,28)
Median	67,0
Alter n (%)	
< 65 Jahre	32 (43,8)
≥ 65 Jahre	41 (56,2)
Geografische Region n (%)	
Europa	43 (58,9)
Rest der Welt	10 (13,7)
USA	20 (27,4)
M14-032	N=58
Geschlecht n (%)	
weiblich	18 (31,0)
männlich	40 (69,0)
Ethnie n (%)	
asiatisch	1 (1,7)
schwarz	4 (6,9)
weiß	53 (91,4)
andere	0

Gruppe	Venetoclax
Alter in Jahren	
MW (SD)	66,7 (8,82)
Median	66,0
Alter n (%)	
< 65 Jahre	24 (41,4)
≥ 65 Jahre	34 (58,6)
Geografische Region n (%)	
USA	58 (100,0)
Gepoolt	N=131
Geschlecht n (%)	
weiblich	49 (37,4)
männlich	82 (62,6)
Ethnie n (%)	
asiatisch	1 (0,8)
schwarz	5 (3,8)
weiß	124 (95,4)
missing	1
Alter in Jahren	
MW (SD)	65,9 (9,65)
Median	66,0
Alter n (%)	
< 65 Jahre	56 (42,7)
≥ 65 Jahre	75 (57,3)
Geografische Region n (%)	
Europa	43 (32,8)
Rest der Welt	10 (7,6)
USA	78 (59,5)
ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie für Teilpopulation II, ITT-Population)

Gruppe	Venetoclax
Teilpopulation II	
M14-032	N=14
Geschlecht n (%)	
weiblich	3 (21,4)
männlich	11 (78,6)

Gruppe	Venetoclax
Ethnie n (%)	
weiß	14 (100,0)
Alter in Jahren	
MW (SD)	63,2 (8,90)
Median	63,0
Alter n (%)	
< 65 Jahre	8 (57,1)
≥ 65 Jahre	6 (42,9)
Geografische Region n (%)	
USA	14 (100,0)
ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika für Teilpopulation I, ITT-Population)

Gruppe	Venetoclax
M13-982	N=73
ECOG-PS n (%)	
0	32 (43,8)
≥ 1	41 (56,2)
Baseline LDH-Status n (%)	
0 bis 1 × ULN	27 (37,0)
> 1 × ULN	46 (63,0)
Gesamtlymphozytenanzahl n (%)	
< 25 × 10 ⁹ /L	36 (49,3)
≥ 25 × 10 ⁹ /L	37 (50,7)
Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien n (%)	
0	4 (5,5)
1	19 (26,0)
2	18 (24,7)
3	11 (15,1)
4	7 (9,6)
≥ 5	14 (19,2)
Größe der Lymphknoten n (%)	
< 5 cm	37 (50,7)
≥ 5 cm	36 (49,3)

Gruppe	Venetoclax
TP53-Mutationsstatus n (%)	
nein	9 (30,0)
ja	21 (70,0)
missing	43
TP53-Mutations- und/oder 17p-Deletionsstatus n (%)	
ja	73 (100,0)
IgHV-Mutationsstatus n (%)	
mutiert	7 (26,9)
unmutiert	19 (73,1)
missing	47
Fludarabin refraktär n (%)	
nein	47 (72,3)
ja	18 (27,7)
missing	8
BCRi-Versagen n (%)	
Ibrutinib-Versagen	7 (9,6)
Idelalisib-Versagen	1 (1,4)
kein vorheriges Versagen	65 (89,0)
M14-032	N=58
ECOG-PS n (%)	
0	15 (25,9)
≥ 1	43 (74,1)
Baseline LDH-Status n (%)	
0 bis 1 × ULN	24 (41,4)
> 1 × ULN	34 (58,6)
Gesamtlymphozytenanzahl n (%)	
< 25 × 10 ⁹ /L	38 (65,5)
≥ 25 × 10 ⁹ /L	20 (34,5)
Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien n (%)	
1	6 (10,3)
2	9 (15,5)
3	13 (22,4)
4	9 (15,5)
≥ 5	21 (36,2)
Größe der Lymphknoten n (%)	
< 5 cm	30 (52,6)
≥ 5 cm	27 (47,4)
missing	1

Gruppe	Venetoclax
TP53-Mutationsstatus n (%)	
nein	7 (21,2)
ja	26 (78,8)
missing	25
TP53-Mutations- und/oder 17p-Deletionsstatus n (%)	
ja	58 (100,0)
IgHV-Mutationsstatus n (%)	
mutiert	6 (14,3)
unmutiert	36 (85,7)
missing	16
Fludarabin refraktär n (%)	
nein	26 (78,8)
ja	7 (21,2)
missing	25
BCRi-Versagen n (%)	
Ibrutinib-Versagen	46 (79,3)
Idelalisib-Versagen	12 (20,7)
Gepoolt	N=131
ECOG-PS n (%)	
0	47 (35,9)
≥ 1	84 (64,1)
Baseline LDH-Status n (%)	
0 bis 1 × ULN	51 (38,9)
> 1 × ULN	80 (61,1)
Gesamtlymphozytenanzahl n (%)	
< 25 × 10 ⁹ /L	74 (56,5)
≥ 25 × 10 ⁹ /L	57 (43,5)
Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien n (%)	
0	4 (3,1)
1	25 (19,1)
2	27 (20,6)
3	24 (18,3)
4	16 (12,2)
≥ 5	35 (26,7)
Größe der Lymphknoten n (%)	
< 5 cm	67 (51,5)
≥ 5 cm	63 (48,5)
missing	1

Gruppe	Venetoclax
TP53-Mutationsstatus n (%)	
nein	16 (25,4)
ja	47 (74,6)
missing	68
TP53-Mutations- und/oder 17p-Deletionsstatus n (%)	
ja	131 (100,0)
IgHV-Mutationsstatus n (%)	
mutiert	13 (19,1)
unmutiert	55 (80,9)
missing	63
Fludarabin refraktär n (%)	
nein	73 (74,5)
ja	25 (25,5)
missing	33
BCRi-Versagen n (%)	
Ibrutinib-Versagen	53 (40,5)
Idelalisib-Versagen	13 (9,9)
kein vorheriges Versagen	65 (49,6)
17p: kurzer Arm von Chromosom 17; BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; ITT: Intention-to-Treat; LDH: Laktat-Dehydrogenase; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ULN: obere Grenze des Normalbereichs	

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika für Teilpopulation II, ITT-Population)

Gruppe	Venetoclax
M14-032	N=14
ECOG n (%)	
0	5 (35,7)
≥ 1	9 (64,3)
Baseline LDH-Status n (%)	
0 bis 1 × ULN	2 (14,3)
> 1 × ULN	12 (85,7)
Gesamtlymphozytenanzahl n (%)	
< 25 × 10 ⁹ /L	11 (78,6)
≥ 25 × 10 ⁹ /L	3 (21,4)

Gruppe	Venetoclax
Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien n (%)	
1	0 (0,0)
2	2 (14,3)
3	1 (7,1)
4	2 (14,3)
≥ 5	9 (64,3)
Größe der Lymphknoten n (%)	
< 5 cm	7 (58,3)
≥ 5 cm	5 (41,7)
missing	2
TP53-Mutationsstatus n (%)	
nein	14 (100,0)
TP53-Mutations- und/oder 17p-Deletionsstatus n (%)	
nein	14 (100,0)
IgHV-Mutationsstatus n (%)	
mutiert	4 (40,0)
unmutiert	6 (60,0)
missing	4
Fludarabin refraktär n (%)	
nein	10 (83,3)
ja	2 (16,7)
missing	2
BCRi-Versagen n (%)	
Ibrutinib-Versagen	12 (85,7)
Idelalisib-Versagen	2 (14,3)
17p: kurzer Arm von Chromosom 17; BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette, ITT: Intention-to-Treat; LDH: Laktat-Dehydrogenase; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ULN: obere Grenze des Normalbereichs	

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer (Monate) für Teilpopulation I, Safety-Population)

Gruppe	Venetoclax
M13-982	N=73
Venetoclax	
N	73
MW (SD)	20,7 (12,51)
Median	25,2
Range	1 – 44
M14-032	N=58
Venetoclax	
N	58
MW (SD)	13,9 (7,49)
Median	14,6
Range	0 – 29
Gepoolt	N=131
Venetoclax	
N	131
MW (SD)	17,7 (11,08)
Median	16,4
Range	0 – 44
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer (Monate) für Teilpopulation II, Safety-Population)

Gruppe	Venetoclax
	N=14
M14-032	
Venetoclax	
N	14
MW (SD)	14,6 (9,02)
Median	13,8
Range	0 – 29
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Zur Beantwortung der Fragestellungen (Abschnitt 4.2.1) für Venetoclax als Monotherapie liegen zwei nicht vergleichende Studien vor: Studie M13-982 und Studie M14-032 (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.1.4).

Für Teilpopulation I des vorliegenden Anwendungsgebietes kann Evidenz aus Subpopulationen (Patienten und Venetoclax-Dosierung entsprechend Zulassung für die Monotherapie) der beiden Studien M13-982 und M14-032 präsentiert werden. Für Teilpopulation I wurden aus Studie M14-032 nur Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation berücksichtigt. Weiterhin wurde überprüft, ob die Anwendung der Intervention Venetoclax (Auftitration und Dosierung) der Fachinformation entspricht. Dies war bei mehr als 80 % der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus Studie M14-032 der Fall. Die berechnete Subpopulation für Teilpopulation I aus Studie M14-032 wurde daher bezüglich der Intervention nicht weiter eingeschränkt. Bei der M13-982 war dies bei weniger als 80 % der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation Fall, daher wurden für diese Studie Analysen für die entsprechende Subpopulation berechnet, die – entsprechend Teilpopulation I – Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und zulassungskonformer Venetoclax-Gabe einschloss. Die Ergebnisdarstellung erfolgt für jede Studie einzeln, zusätzlich werden die Ergebnisse aus den beiden Studien gepoolt für Teilpopulation I dargestellt.

Für Teilpopulation II liegt Evidenz aus einer Subpopulation (Patienten und Venetoclax-Dosierung entsprechend Zulassung für Teilpopulation II) der Studie M14-032 vor, für diese Subpopulation wurden entsprechend die Analysen berechnet.

Studiendesign Studie M13-982 und Studie M14-032

Die pivotale Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 lagen der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Venetoclax zu Grunde. Venetoclax wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, zugrunde.

Bei der pivotalen Studie M13-982 handelt es sich um eine laufende multizentrische, nicht kontrollierte und offene Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit von Venetoclax über einen Zeitraum von zwei Jahren analysiert (11). Die Rekrutierung hierfür ist abgeschlossen. In die Studie M13-982 wurden Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (R/R-CLL) oder Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen. Zusätzlich

mussten die eingeschlossenen Patienten eine 17p-Deletion aufweisen. Die Studie bestand aus zwei Kohorten: eine Hauptkohorte und eine erweiterte Sicherheitskohorte.

Die supportive Studie M14-032 ist eine multizentrische, nicht kontrollierte, offene Phase-II-Studie mit einer geplanten Laufzeit von zwei Jahren (12). Die Rekrutierung hierfür ist ebenfalls abgeschlossen. Die Studienteilnehmer der supportiven Studie M14-032 waren rezidiert oder refraktär für eine BCRi-Behandlung (mit Ibrutinib oder Idelalisib). Die Studie war zweiarmig (Hauptkohorte: Arm A und Arm B), zusätzlich gab es eine Erweiterungskohorte. Die Patienten in Arm A waren rezidiert nach oder refraktär auf eine Therapie mit Ibrutinib, die Patienten im Arm B rezidiert nach oder refraktär auf eine Therapie mit Idelalisib. In der Erweiterungskohorte wurden Patienten eingeschlossen, die rezidiert nach oder refraktär auf eine Therapie mit einem BCRi waren.

Charakteristika der Teilpopulationen I und II

In beiden Teilpopulationen war der Anteil der Patienten männlichen Geschlechts zwischen 58 % und 79 %. Dabei hatte die überwiegende Mehrheit von über 90 % der Patienten eine weiße Hautfarbe. Bezüglich des Alters war in Teilpopulation I die Mehrzahl der Patienten ≥ 65 Jahre alt (zwischen 56 % und 59 %), während in Teilpopulation II nur 43 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren. In Teilpopulation I stammten bis zu 59 % der Patienten aus Europa, in Studie M13-982 kamen 27 % der Patienten aus den USA, in Studie M14-032 alle Patienten und in den gepoolten Daten 60 % der Patienten. Bis zu 14 % der Patienten stammten in Teilpopulation I aus dem Rest der Welt. In Teilpopulation II kamen alle Patienten aus den USA.

Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) lag in beiden Teilpopulationen häufiger bei mindestens 1, während nur 26 % bis 44 % der Patienten einen ECOG von 0 hatten. Der LDH-Status zu Baseline lag in den beiden Teilpopulationen bei der Mehrzahl (zwischen 61 % und 86 %) der Patienten bei $> 1 \times \text{ULN}$ (obere Grenze des Normalbereichs, upper limit of normal). Die Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline lag in Teilpopulation I bei 49 % bis 66 % der Patienten unter $25 \times 10^9/\text{L}$, in Teilpopulation II hatte die Mehrzahl der Patienten (79 %) eine Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline von unter $25 \times 10^9/\text{L}$. Die Zahl der vorangegangenen Krebstherapien lag in Teilpopulation I zwischen einer und fünf vorangegangenen Krebstherapien. Ein ähnliches Bild ergab sich auch für die Teilpopulation II, wobei am häufigsten mindestens fünf vorangegangene Krebstherapien angegeben wurden. Die Lymphknotengröße zu Baseline lag in Teilpopulation I bei etwa der Hälfte der Patienten unter 5 cm, bei der anderen Hälfte der Patienten bei ≥ 5 cm. In Teilpopulation II lag die Lymphknotengröße zu Baseline bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (58 %) bei unter 5 cm. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (70 % bis 79 %) in Teilpopulation I wies eine TP53-Mutation auf. In Teilpopulation I hatten alle Patienten eine TP53-Mutation und/oder eine 17p-Deletion; in Teilpopulation II wurden entsprechend der Definition der Teilpopulation keine Patienten mit TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion eingeschlossen. In Teilpopulation I sowie in Teilpopulation II zeigte die Mehrzahl der Patienten einen unmutierten IgHV-Mutationsstatus (Teilpopulation I: 73 % bis 86 %; Teilpopulation II: 60 %). Außerdem war in beiden Teilpopulationen die Mehrzahl der

Patienten nicht Fludarabin refraktär (Teilpopulation I: 72 % bis 79 %; Teilpopulation II: 83 %). Ein Versagen gegenüber Ibrutinib zeigten in Teilpopulation I 10 % (Studie M13-982) bis 79 % der Patienten (Studie M14-032), ein Versagen gegenüber Idelalisib 1 % (Studie M13-982) bis 21 % der Patienten (Studie M14-032). In Teilpopulation II trat ein Versagen gegenüber Ibrutinib bei 86 % der Patienten auf, gegenüber Idelalisib bei 14 % der Patienten.

Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten betrug in Teilpopulation I zwischen 13,9 und 20,7 Monaten, in Teilpopulation II 14,6 Monate.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Teilpopulation I

Aufgrund des Studiendesigns und der Patientencharakteristika können begründete Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden:

- Das mediane Alter bei der Erstdiagnose der CLL liegt je nach Quelle für Männer zwischen 71 – 72 Jahren, für Frauen bei 72 – 75 Jahren (7, 79, 80). Das mediane Alter der Studienteilnehmer in Teilpopulation I entspricht im Wesentlichen dem Erkrankungsalter von CLL-Patienten in Deutschland (66 Jahre).
- Die Verteilung von männlichen und weiblichen Studienteilnehmern deckt sich im Wesentlichen mit dem Geschlechterverhältnis des deutschen Patientenkollektivs aller CLL-Patienten (ungefähr 60:40) (7, 79).
- Über 98 % der Studienteilnehmer in Teilpopulation I sind kaukasischer Abstammung.
- Die in der Studie berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien stellen eine Behandlungsbedürftigkeit aller Studienteilnehmer sicher.
- Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax entsprechen der durch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden – bspw. erhöhte Gesamtlymphozytenanzahl und Lymphknotenschwellungen – zu Beginn und im Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung in Deutschland (7).

Teilpopulation II

Aufgrund des Studiendesigns und der Patientencharakteristika können begründete Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext gezogen werden.

- Das mediane Alter bei der Erstdiagnose der CLL liegt je nach Quelle für Männer zwischen 71 – 72 Jahren, für Frauen bei 72 – 75 Jahren (7, 79, 80). Das mediane Alter der Studienteilnehmer in Teilpopulation II ist etwas niedriger (63 Jahre).
- Der Anteil an Männern in Teilpopulation II ist etwas höher als der im Patientenkollektiv aller deutschen CLL-Patienten (etwa 60 %) (7, 79).

- Alle Patienten in Teilpopulation II sind kaukasischer Abstammung. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Es liegen keine Hinweise vor, dass zwischen den CLL-Patientenpopulationen in den USA und in Deutschland relevante Unterschiede bestehen, die einer Übertragbarkeit klinischer Daten widersprechen.
- Die in der Studie berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien stellen eine Behandlungsbedürftigkeit aller Studienteilnehmer sicher.
- Die in der Studie verwendeten Methoden zur Erfassung und Evaluierung eines Ansprechens auf die Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax entsprechen der durch die DGHO-Leitlinie empfohlenen Überprüfung von Leitbefunden – bspw. erhöhte Gesamtlymphozytenanzahl und Lymphknotenschwellungen – zu Beginn und im Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung in Deutschland (7).

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
M13-982	a	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
M14-032	a	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns kann dieser Aspekt nicht adressiert werden.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für diese Nutzenbewertung stehen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT zur Verfügung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung randomisierter kontrollierter Studien von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als

potenziell hoch verzerrt (59). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird in den entsprechenden Abschnitten separat beschrieben.

M13-982

M13-982 ist eine einarmige Phase-II-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerFO liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Aufgrund des einarmigen und offenen Studiendesigns können keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht werden. Weder Patienten noch die behandelnden Personen waren dementsprechend verblindet. Zur Beurteilung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurden Angaben aus den Studienunterlagen, wie dem statistischen Analyseplan, dem Studienprotokoll, dem Interimstudienbericht, sowie den Analysen zum Datenschnitt am 15. Juni 2017, den Studienregistereinträgen und weiteren Publikationen miteinander verglichen (61, 64, 65, 67, 68). Dabei wurden keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben. Für die Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren angewendet.

M14-032

M14-032 ist eine zweiarmige, nicht vergleichende, anhand der Vorbehandlung stratifizierte Phase-II-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerFO liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Aufgrund des offenen Studiendesigns können keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht werden. Weder Patienten noch die behandelnden Personen waren dementsprechend verblindet. Zur Beurteilung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurden Angaben aus Studienunterlagen, wie dem statistischen Analyseplan, Studienprotokoll, Interimstudienbericht sowie den Analysen zum Datenschnitt am 26. Juli 2017 und den Studienregistereinträgen miteinander verglichen (69, 70). Dabei wurden keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben. Für die Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren angewendet. Für die Studie M14-032 werden – analog zum Studienbericht – die Daten getrennt nach den Armen für Patienten mit Ibrutinib- bzw. Idelalisib-Resistenz mit dem Dossier zur Verfügung gestellt.

Bei der Beschreibung der Ergebnisse wird in den folgenden Abschnitten in beiden Teilpopulationen lediglich auf die Gesamtzahl der Patienten eingegangen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Tumoransprechen (Ansprechen [ORR, DOR, TTR], Komplette Remissionsrate [CR/CRi], Partielle Remissionsrate [PR/nPR])
M13-982	ja	ja	ja
M14-032	ja	ja	ja

CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; DOR: Ansprechdauer; nPR: noduläre partielle Remission; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 1)

Studie	Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate)	Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung
M13-982	ja	ja	ja
M14-032	ja	nein ^a	ja

a: Endpunkt wurde nicht erhoben
CLL: chronische lymphatische Leukämie; MRD: minimale Resterkrankung

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 2)

Studie	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, MDASI ^a)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Unerwünschte Ereignisse
M13-982	ja	ja	ja
M14-032	ja	ja	ja

a: Der MDASI wurde nur in Studie M13-982 erhoben.
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren die Ergebnisse auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Die Analysen basieren für die Studie M13-982 auf dem DCO vom 15. Juni 2017 und für die Studie M14-032 auf dem DCO vom 26. Juli 2017.

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
M13-982	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation und Tod jeglicher Ursache. Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt, an welchem der Patient nachweislich am Leben war, oder zum Zeitpunkt der letzten Visite.</p> <p>Erhebungszeitraum war ab Studieneintritt bis zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt, maximal bis fünf Jahre nach Studieneintritt des ersten Studienteilnehmers bzw. zum Datum des Datenschnitts.</p> <p>Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Tag der Einnahme der ersten Dosis plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>
M14-032	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation und Tod jeglicher Ursache. Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt, an welchem der Patient nachweislich am Leben war, oder zum Zeitpunkt der letzten Visite.</p> <p>Erhebungszeitraum war ab Studieneintritt bis zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt, maximal bis fünf Jahre nach Studieneintritt des ersten Studienteilnehmers bzw. zum Datum des Datenschnitts.</p> <p>Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Tag der Einnahme der ersten Dosis plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>
OS: Gesamtüberleben	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
M14-032	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für das OS wurden die 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensrate, die Kaplan-Meier-Schätzer zum ersten Quartil sowie das mediane Gesamtüberleben jeweils mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Eine Stratifizierung erfolgte nicht.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das nicht-vergleichende Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Gesamtüberleben	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	27/73 (37,0)
M14-032	12/58 (20,7)
Gepoolt	39/131 (29,8)
1-Jahres-Überlebensrate [95 %-KI]	
M13-982	87,5 [77,3; 93,3]
M14-032	89,4 [78,0; 95,1]
Gepoolt	88,3 [81,3; 92,8]
2-Jahres-Überlebensrate [95 %-KI]	
M13-982	71,9 [59,9; 80,9]
M14-032	68,0 [48,7; 81,3]
Gepoolt	71,4 [61,8; 79,0]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	22,3 [13,4; 28,8]
M14-032	22,1 [17,1; NB]
Gepoolt	22,3 [17,5; 28,8]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Gesamtüberlebens (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	38,8 [34,1; NB]
M14-032	NB [22,3; NB]
Gepoolt	38,8 [34,1; NB]
KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Gesamtüberleben“ (OS)**M13-982**

Die Anzahl der Ereignisse lag bei 37,0 %. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 87,5 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 71,9 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde durch den Kaplan-Meier-Schätzer auf 38,8 Monate geschätzt.

M14-032

Die Anzahl der Ereignisse lag bei 20,7 %. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 89,4 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 68,0 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde für diese Studie nicht erreicht, das erste Quartil des Kaplan-Meier-Schätzers lag bei 22,1 Monaten.

Gepoolt

Die Anzahl der Ereignisse lag bei 29,8 %. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 88,3 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 71,4 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde durch den Kaplan-Meier-Schätzer auf 38,8 Monate geschätzt.

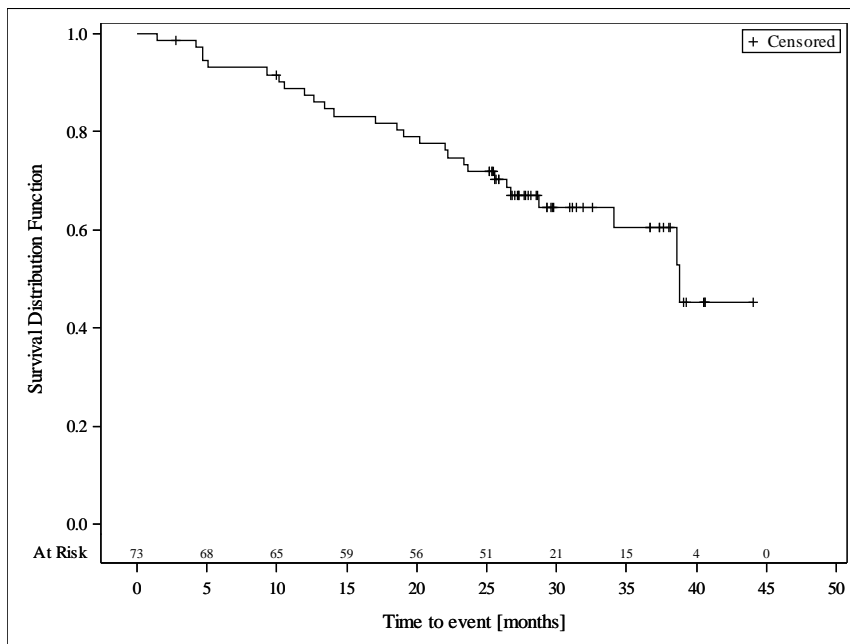


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

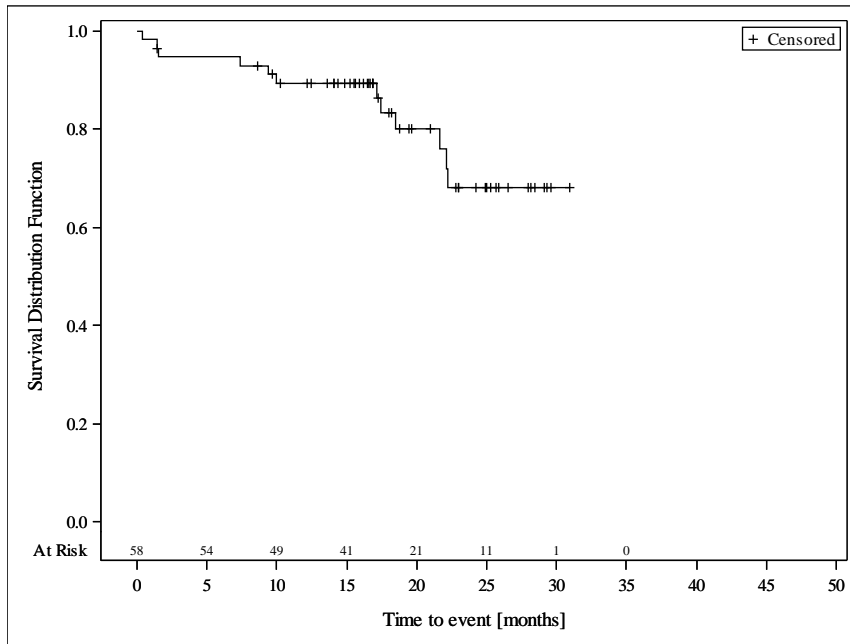


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

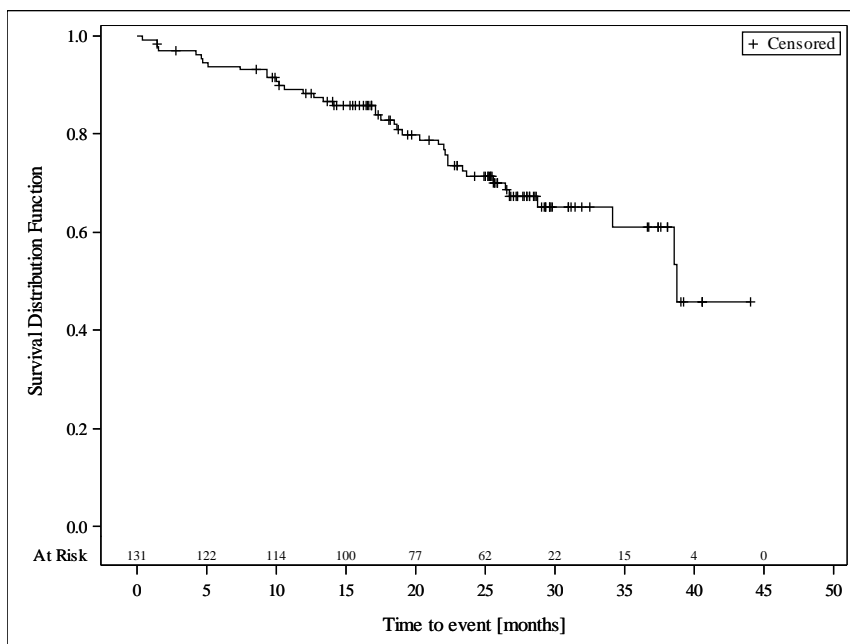


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Gesamtüberleben	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
1-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	
M14-032	92,3 [56,6; 98,9]
2-Jahres Überlebensrate [95 %-KI]	
M14-032	68,4 [28,5; 89,1]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	20,2 [3,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Gesamtüberlebens (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [16,2; NB]
KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Gesamtüberleben“ (OS)*M14-032*

Die Anzahl der Ereignisse lag bei 21,4 %. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 92,3 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 68,4 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde für diese Studie nicht erreicht, wobei das erste Quartil des Kaplan-Meier-Schätzers bei 20,2 Monaten lag.

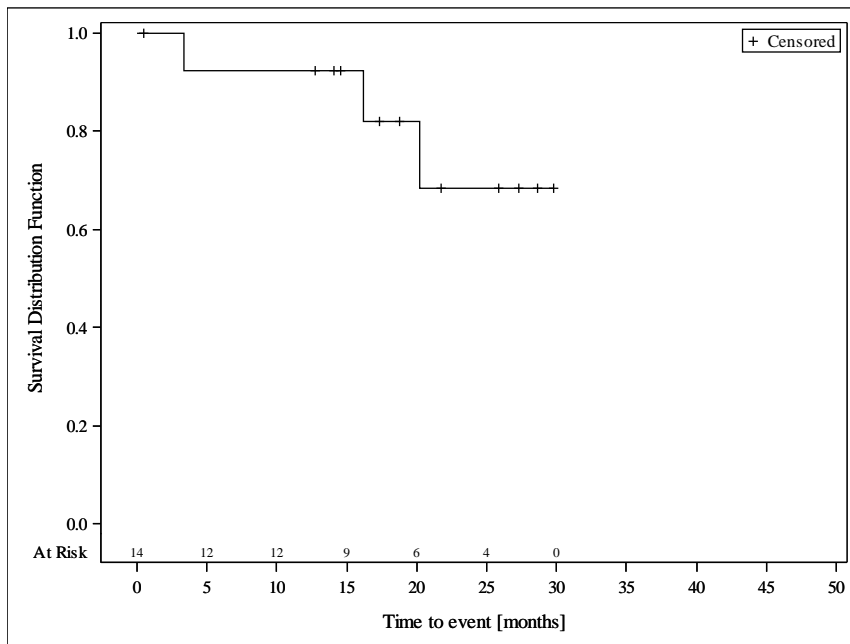


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
M13-982	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Das vom Prüfarzt erhobene PFS wurde definiert als die Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der frühesten Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung oder des Todes. Patienten, bei denen diese Ereignisse nicht eintraten, wurden zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Patienten ohne jegliche Bestimmung des Krankheitsstatus nach der Baseline-Visite wurden zum Datum des ersten Tages nach der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Ein IRC wurde eingesetzt, welches unabhängig das Vorliegen und den Zeitpunkt der Progression mittels bildgebender Verfahren beurteilte.</p> <p>Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>
M14-032	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Das vom Prüfarzt erhobene PFS wurde definiert als die Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der frühesten Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung oder des Todes. Patienten, bei denen diese Ereignisse nicht eintraten, wurden zum Datum der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Patienten ohne jegliche Bestimmung des Krankheitsstatus nach der Baseline-Visite wurden zum Datum des ersten Tages nach der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Ein IRC wurde eingesetzt, welches unabhängig das Vorliegen und den Zeitpunkt der Progression mittels bildgebender Verfahren beurteilte.</p> <p>Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; PFS: progressionsfreies Überleben	

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982 (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M13-982 (gemäß IRC)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032 (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032 (gemäß IRC)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das vom Prüfarzt erhobene PFS war in den Studien M13-982 und M14-032 jeweils ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Es wurde das mediane PFS, das erste Quartil sowie die Rate der Patienten ohne Ereignis zu 12 und 24 Monaten (1-Jahres- und 2-Jahres-Rate) jeweils mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven.

Zusätzlich zum vom Prüfarzt erhobenen PFS (PFS gemäß Prüfarzt) wird als sekundäre Analyse das von einem unabhängigen Bewertungsgremium erhobene progressionsfreie Überleben (PFS gemäß IRC) dargestellt. Für die Studie M13-982 wurde eine IRC-Bewertung nicht bei den Patienten durchgeführt, die in der Expansions-Kohorte waren. Dies führt zu unterschiedlichen Patientenzahlen bei PFS gemäß Prüfarzt-Bewertung und PFS gemäß IRC-Bewertung in den Studienpopulationen für die Studie M13-982 und in den gepoolten Daten.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet. Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt PFS nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studien keine Verblindung des Prüfarztes erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als hoch eingestuft.

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

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-66: Ergebnisse für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
PFS (Prüfarzt-Bewertung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	40/73 (54,8)
M14-032	26/58 (44,8)
Gepoolt	66/131 (50,4)
1-Jahres-Rate [95 %-KI]	
M13-982	76,4 [64,7; 84,6]
M14-032	70,6 [56,4; 80,9]
Gepoolt	73,9 [65,3; 80,7]
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	
M13-982	54,7 [42,3; 65,4]
M14-032	42,7 [24,5; 59,9]
Gepoolt	50,3 [40,4; 59,5]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	13,9 [6,2; 21,8]
M14-032	10,0 [7,4; 15,9]
Gepoolt	11,3 [8,3; 16,4]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	27,4 [21,9; 35,9]
M14-032	19,6 [15,4; 24,7]
Gepoolt	24,7 [21,8; 30,2]
KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) beurteilt durch den Prüfarzt***M13-982***

Das PFS gemäß Prüfarzt betrug in der Studie M13-982 im Median 27,4 Monate (95 %-KI: [21,9; 35,9]). Die 1- bzw. 2-Jahres-Raten lagen bei 76,4 % bzw. 54,7 % der Patienten. 54,8 % der Patienten zeigten eine fortschreitende Erkrankung oder Tod.

In der Resonate-17 Studie (81) wurde für Ibrutinib ein Wert für das 24-Monats-PFS mit 63 % beschrieben. Berücksichtigt man, dass in der Venetoclax-Studie die Patienten im Median 3 Jahre älter waren sowie eine höhere Rate an 11q-Deletion (Deletion des langen Arms von Chromosom 11) und unmutiertem IgHV aufwiesen, sind die Werte als vergleichbar einzuschätzen (60).

M14-032

Das PFS gemäß Prüfarzt betrug in der Studie M14-032 im Median 19,6 Monate (95 %-KI: [15,4; 24,7]). Die 1- bzw. 2-Jahres-Raten lagen bei 70,6 % bzw. 42,7 % der Patienten. 44,8 % der Patienten zeigten eine fortschreitende Erkrankung oder Tod.

Die Patienten dieser Studie hatten im Median mit vier Vortherapien (Ibrutinib-vorbehandelt) (62) bzw. drei Vortherapien (Idelalisib-vorbehandelt) (63) und waren damit noch stärker vorbehandelt, so dass ein kürzeres PFS zu erwarten ist.

Gepoolt

Das PFS gemäß Prüfarzt betrug für die gepoolten Daten im Median 24,7 Monate (95 %-KI: [21,8; 30,2]). Die 1- bzw. 2-Jahres-Raten lagen bei 73,9 % bzw. 50,3 % der Patienten. 50,4 % der Patienten zeigten eine fortschreitende Erkrankung oder Tod.

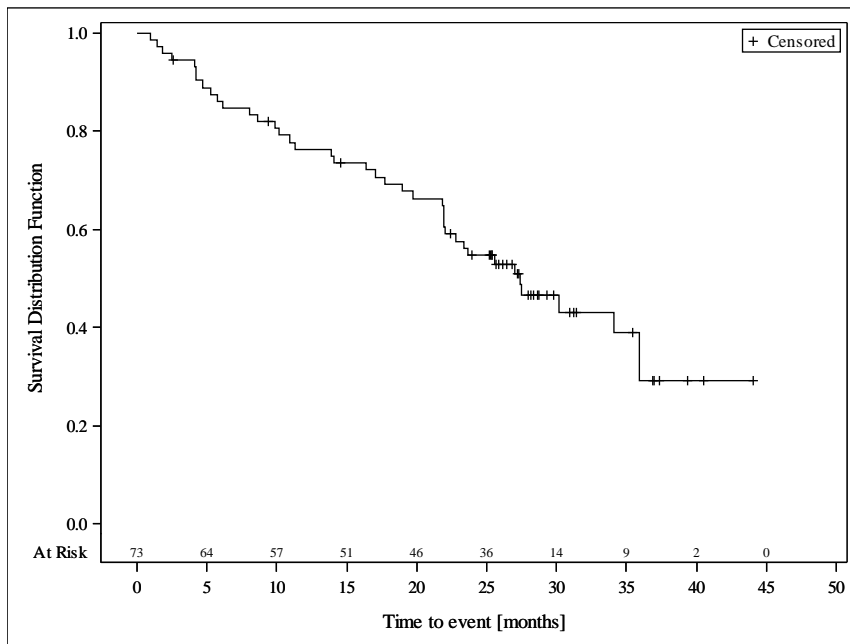


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

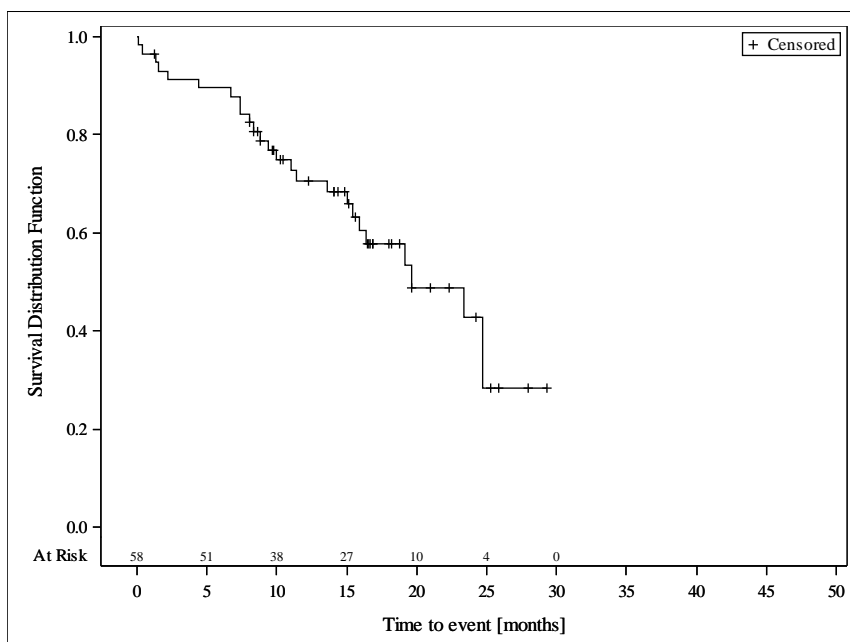


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

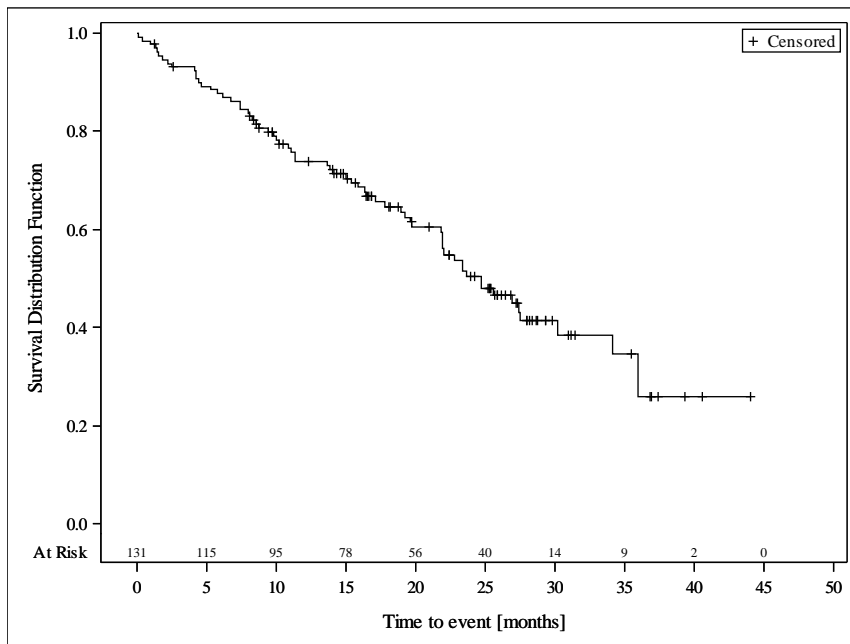


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch den Prüfarzt aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-67: Ergebnisse für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
PFS (Prüfarzt-Bewertung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	5/14 (35,7)
1-Jahres-Rate [95 %-KI]	
M14-032	83,9 [49,4; 95,7]
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	
M14-032	49,0 [14,6; 76,7]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	12,7 [1,7; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	21,9 [8,1; NB]
KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) beurteilt durch den Prüfarzt**M14-032**

Die Anzahl der Ereignisse (fortschreitende Erkrankung oder Tod) in Teilpopulation II lag bei 35,7 %. Die 1-Jahres-Rate betrug 83,9 % und die 2-Jahres-Rate 49,0 %. Das mediane PFS gemäß Prüfarzt wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf 21,9 Monate geschätzt (95 %-KI: [8,1; NB]).

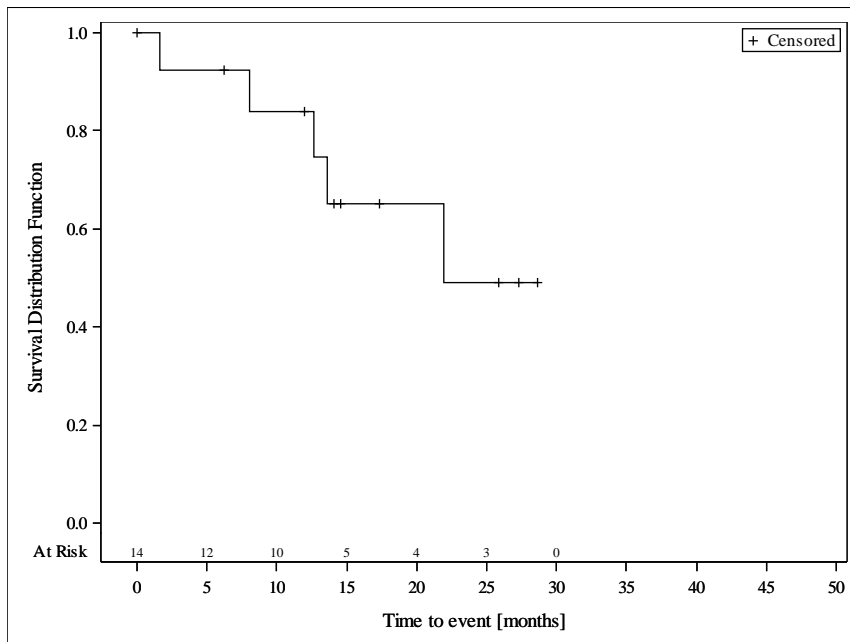


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-68: Ergebnisse für PFS (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
PFS (IRC-Bewertung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	20/39 (51,3)
M14-032	13/58 (22,4)
Gepoolt	33/97 (34,0)
1-Jahres-Rate [95 %-KI]	
M13-982	71,7 [53,5; 83,8]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	69,5 [56,3; 79,4]
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	
M13-982	29,6 [10,1; 52,4]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	28,7 [10,0; 50,7]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	10,9 [3,2; 19,1]
M14-032	8,8 [4,4; NB]
Gepoolt	9,8 [5,6; 16,6]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	22,1 [14,3; 25,6]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	22,1 [14,3; 25,6]
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) beurteilt durch das IRC

M13-982

Das PFS gemäß IRC betrug in der Studie M13-982 im Median 22,1 Monate (95 %-KI: [14,3; 25,6]). Die 1-Jahres-Rate lag bei 71,7 %, die 2-Jahres-Rate bei 29,6 %. In Teilpopulation I zeigten 51,3 % der Patienten eine fortschreitende Erkrankung oder Tod.

M14-032

Das mediane PFS gemäß IRC wurde in der Studie M14-032 nicht erreicht. Der Kaplan-Meier-Schätzer zum ersten Quartil lag bei 8,8 Monaten. In Teilpopulation I zeigten 22,4 % der Patienten eine fortschreitende Erkrankung oder Tod.

Gepoolt

Das PFS gemäß IRC betrug für die gepoolten Daten im Median 22,1 Monate (95 %-KI: [14,3; 25,6]). Die 1-Jahres-Rate lag bei 69,5 %, die 2-Jahres-Rate bei 28,7 %. In Teilpopulation I zeigten 34,0 % der Patienten eine fortschreitende Erkrankung oder Tod.

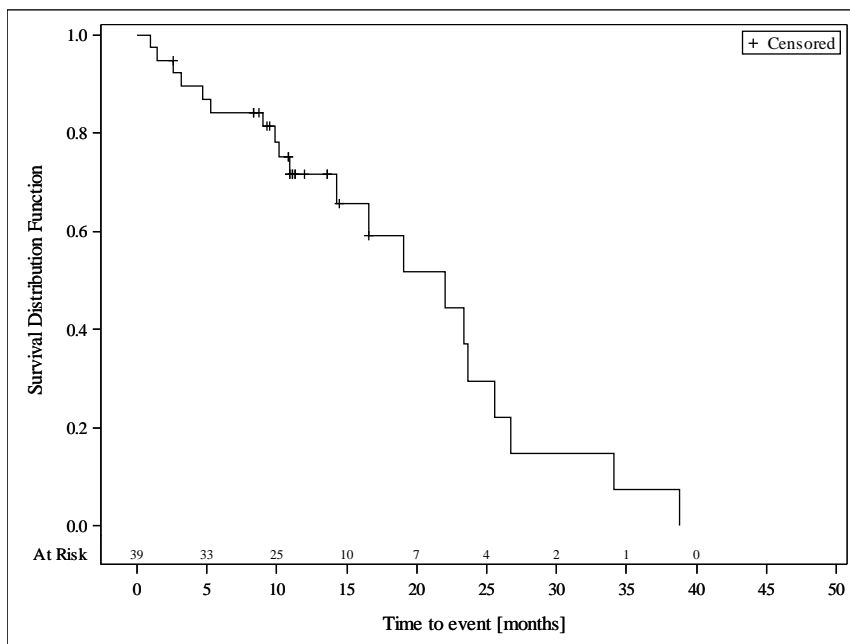


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch das IRC in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

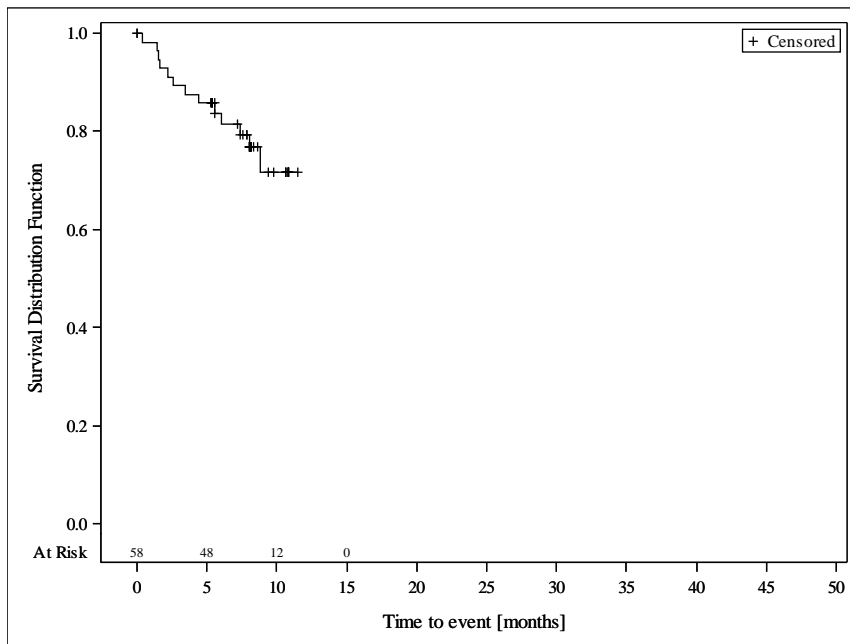


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch das IRC in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

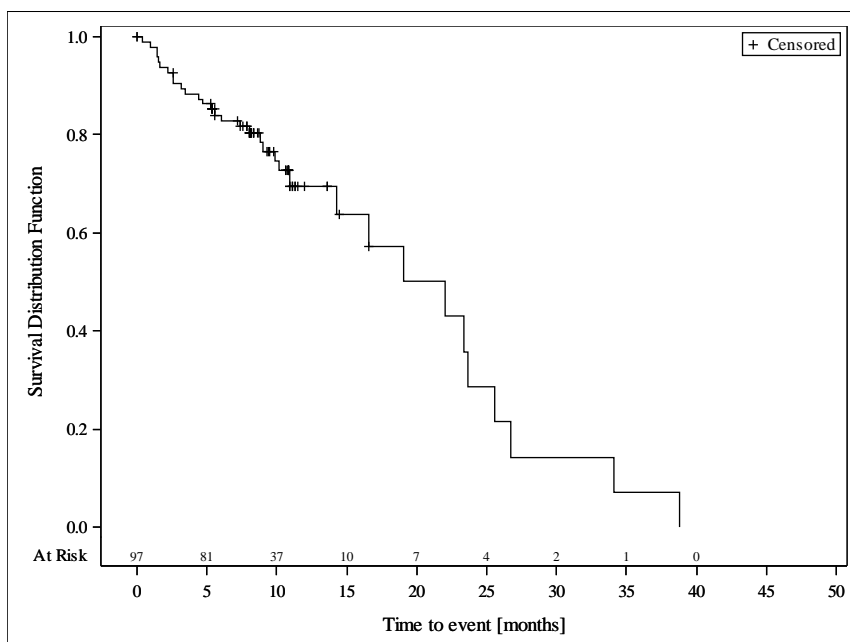


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch das IRC aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-69: Ergebnisse für PFS (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
PFS (IRC-Bewertung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	2/14 (14,3)
1-Jahres-Rate [95 %-KI]	
M14-032	92,3 [56,6; 98,9]
2-Jahres-Rate [95 %-KI]	
M14-032	0,0 [NB; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	13,2 [1,7; 13,2]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	13,2 [NB; NB]
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) beurteilt durch das IRC

M14-032

Die Anzahl der Ereignisse (fortschreitende Erkrankung oder Tod) der Teilpopulation II lag bei 14,3 %, die 1-Jahres-Rate bei 92,3 %. Das mediane PFS gemäß IRC wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf 13,2 Monate geschätzt.

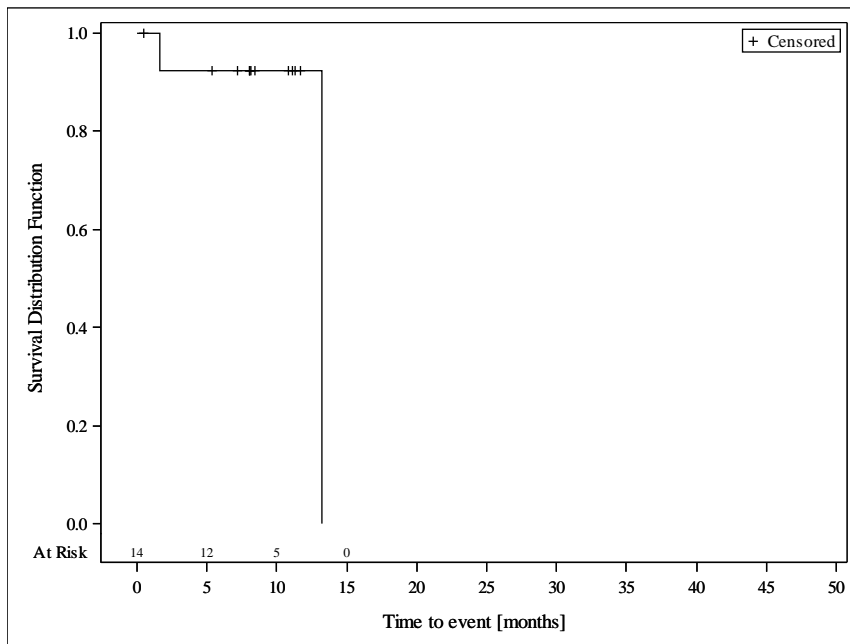


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS“ erhoben durch das IRC in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.3 Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Ansprechen

Studie	Operationalisierung
M13-982	<p>Gesamtansprechrte (ORR)</p> <p>Gesamtansprechen bestimmt anhand der Richtlinien der NCI-WG. In die Bewertung flossen dabei die Daten zur kompletten Remission (complete remission, CR), kompletten Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete marrow recovery, CRi), nodulären partiellen Remission (nPR) und partiellen Remission (PR) ein. Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine CR, CRi, nPR oder bestätigte partielle Remission erreichten.</p> <p>Die Gesamtansprechrte wurde durch den Prüfarzt (ORR gemäß Prüfarzt) sowie ein unabhängiges Bewertungsgremium (ORR gemäß IRC) erhoben.</p> <p>Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR)</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) wurde für alle Patienten analysiert, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben, und war für Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR definiert als die Zeit in Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR, CRi, nPR oder PR bewertet durch den Prüfarzt und ein unabhängiges Bewertungsgremium, beurteilt anhand der Richtlinien der NCI-WG). Patienten ohne Ansprechen gingen nicht in die TTR Auswertung ein.</p> <p>Ansprechdauer (DOR)</p> <p>Die Ansprechdauer (DOR) war für Patienten mit einem Gesamtansprechen (CR, CRi, nPR oder PR) gemäß der Richtlinien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institute definiert als die Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt und ein IRC) oder bis zum Tod. Für Patienten mit einem Ansprechen ohne Progress, Rezidiv oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse wird die Ansprechdauer zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Patienten ohne Ansprechen werden nicht in die Analyse mit eingeschlossen.</p>

Studie	Operationalisierung
M14-032	<p>Gesamtansprechrates (ORR)</p> <p>Gesamtansprechen bestimmt anhand der Richtlinien der NCI-WG. In die Bewertung flossen dabei die Daten zur kompletten Remission (complete Remission, CR), kompletten Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (complete remission with incomplete marrow recovery, CRi), nodulären partiellen Remission (nPR) und partiellen Remission (PR) ein. Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine CR, CRi, nPR oder bestätigte partielle Remission erreichten.</p> <p>Die Gesamtansprechrates wurde durch den Prüfarzt (ORR gemäß Prüfarzt) sowie ein unabhängiges Bewertungsgremium (ORR gemäß IRC) erhoben.</p> <p>Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR)</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) wurde für alle Patienten analysiert, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben und war für Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR definiert als die Zeit in Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR, CRi, nPR oder PR) bewertet durch den Prüfarzt und ein unabhängiges Bewertungsgremium, beurteilt anhand der Richtlinien der NCI-WG). Patienten ohne Ansprechen gingen nicht in die TTR Auswertung ein.</p> <p>Ansprechdauer (DOR)</p> <p>Die Ansprechdauer (DOR) war für Patienten mit einem Gesamtansprechen (CR, CRi, nPR oder PR) gemäß der Richtlinien der Arbeitsgruppe des National Cancer Institute definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen im Sinne einer CR, CRi, nPR oder PR bis zum Datum der frühesten Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung (bewertet durch den Prüfarzt und ein IRC) oder bis zum Tode. Für Patienten mit einem Ansprechen ohne Progress, Rezidiv oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse wird die Ansprechdauer zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert. Patienten ohne Ansprechen werden nicht in die Analyse mit eingeschlossen.</p>
<p>CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; DOR: Ansprechdauer; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; NCI-WG: Arbeitsgruppe des National Cancer Institute; nPR: noduläre partielle Remission; ORR: Gesamtansprechrates; PR: partielle Remission; TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen</p>	

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982						
ORR (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
TTR (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
DOR (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
M13-982						
ORR (gemäß IRC)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
TTR (gemäß IRC)	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
DOR (gemäß IRC)	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
M14-032						
ORR (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
TTR (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
DOR (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
M14-032						
ORR (gemäß IRC)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
TTR (gemäß IRC)	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
DOR (gemäß IRC)	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
DOR: Ansprehdauer; ITT: Intention-to-Treat; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ORR: Gesamtansprechen; TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gesamtansprechrate wurde sowohl durch den Prüfarzt (ORR gemäß Prüfarzt) als auch durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (ORR gemäß IRC) erhoben. In Studie M13-982 war ORR gemäß IRC ein primärer Wirksamkeitsendpunkt, in Studie M14-032 ORR gemäß Prüfarzt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren darüber hinaus TTR und DOR. Als primäre Analyse wird das vom Prüfarzt erhobene ORR, TTR und DOR dargestellt. Zusätzlich werden im Rahmen von sekundären Analysen die vom IRC erhobenen Endpunkte ORR, TTR und DOR dargestellt.

Die Zeit bis zum ersten Ansprechen war für Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR definiert als die Zeit in Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (bewertet durch Prüfarzt oder IRC). Der Endpunkt wurde als stetige Variable analysiert. Dabei wurde der Mittelwert mit Standardabweichung und 95 %-KI berechnet und der Median mit zugehöriger Spanne.

Die Ansprechdauer war für Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR definiert als die Zeit vom ersten Auftreten einer CR, CRi, nPR oder PR bis zur Progression bzw. einem Rezidiv (bewertet durch den Prüfarzt oder IRC) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Für die Ansprechdauer wurden Time-to-Event-Analysen durchgeführt für die Patienten, die eine CR, CRi, nPR oder PR erreicht haben. Die mediane Ansprechdauer wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und eine grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven. Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten, die ihr Ansprechen mindestens ein bzw. zwei Jahre aufrechterhalten konnten (1- bzw. 2-Jahres-Rate) dargestellt.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet. Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Für DOR und TTR wurden die Analysen basierend auf der Subpopulation der Patienten mit einem Ansprechen (CR, CRi, nPR, PR) durchgeführt. Dadurch wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Ansprechen nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studien keine Verblindung des Prüfarztes erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen als hoch eingestuft.

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

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-72: Ergebnisse für ORR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation I		
ORR (Prüfarzt-Bewertung)		
M13-982	73	54 (74,0)
M14-032	58	35 (60,3)
Gepoolt	131	89 (67,9)
ORR: Gesamtansprechrates		

Zusammenfassung der Ergebnisse von Teilpopulation I zu „Gesamtansprechrates“ (ORR) bewertet durch den Prüfarzt

M13-982

In der Studie M13-982 erreichten 74,0 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt.

M14-032

In der Studie M14-032 zeigten 60,3 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt.

Gepoolt

In den gepoolten Daten zeigten 67,9 % aller Patienten ein Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-73: Ergebnisse für ORR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation II		
ORR (Prüfarzt-Bewertung)		
M14-032	14	9 (64,3)
ORR: Gesamtansprechrates		

Zusammenfassung der Ergebnisse von Teilpopulation II zu „Gesamtansprechrates“ (ORR) bewertet durch den Prüfarzt

M14-032

In der Studie M14-032 zeigten 64,3 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-74: Ergebnisse für ORR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation I		
ORR (IRC-Bewertung)		
M13-982	39	29 (74,4)
M14-032	58	41 (70,7)
Gepoolt	97	70 (72,2)
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ORR: Gesamtansprechrates		

Zusammenfassung der Ergebnisse von Teilpopulation I zu „Gesamtansprechrates“ (ORR) bewertet durch das IRC

M13-982

In der Studie M13-982 erreichten 74,4 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß IRC.

M14-032

In der Studie M14-032 zeigten 70,7 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß IRC.

Gepoolt

In den gepoolten Daten zeigten 72,2 % aller Patienten ein Gesamtansprechen gemäß IRC.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-75: Ergebnisse für ORR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation II		
ORR (IRC-Bewertung)		
M14-032	14	7 (50,0)
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; ORR: Gesamtansprechrates		

Zusammenfassung der Ergebnisse von Teilpopulation II zu „Gesamtansprechrates“ (ORR) bewertet durch das IRC

M14-032

In der Studie M14-032 zeigten 50,0 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß IRC.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung)	
Patienten mit Ansprechen^a	
M13-982	54
M14-032	35
Gepoolt	89
Mittlere Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate) (SD)	
M13-982	1,26 (0,63)
M14-032	2,40 (1,07)
Gepoolt	1,71 (1,00)
Mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate) [Min; Max]	
M13-982	1,0 [0,7; 3,5]
M14-032	2,4 [1,6; 5,7]
Gepoolt	1,6 [0,7; 5,7]
a: Anzahl an Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; Max: Maximum; Min: Minimum; nPR: noduläre partielle Remission; PR: partielle Remission; SD: Standardabweichung	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (TTR) bewertet durch den Prüfarzt

M13-982

Bei 54 Patienten ist ein Ansprechen eingetreten. Die TTR gemäß Prüfarzt betrug in der Studie M13-982 im Median 1,0 Monate (Min; Max: 0,7; 3,5) und im Mittel 1,26 Monate (SD: 0,63).

M14-032

Bei 35 Patienten ist ein Ansprechen eingetreten. Die TTR gemäß Prüfarzt betrug in der Studie M14-032 im Median 2,4 Monate (Min; Max: 1,6; 5,7) und im Mittel 2,40 Monate (SD: 1,07).

Gepoolt

Bei 89 Patienten ist ein Ansprechen eingetreten. Die TTR gemäß Prüfarzt betrug für die gepoolten Daten im Median 1,6 Monate (Min; Max: 0,7; 5,7) und im Mittel 1,71 Monate (SD: 1,00).

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung)	
Patienten mit Ansprechen^a	
M14-032	9
Mittlere Zeit bis zum ersten Ansprechen(Monate) (SD)	
M14-032	3,63 (2,95)
Mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate) [Min; Max]	
M14-032	2,6 [1,6; 11,0]
a: Anzahl an Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; Max: Maximum; Min: Minimum; nPR: noduläre partielle Remission; PR: partielle Remission; SD: Standardabweichung	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (TTR) bewertet durch den Prüfarzt

M14-032

Insgesamt zeigten 9 Patienten ein Ansprechen. Der Median der TTR gemäß Prüfarzt betrug 2,6 Monate (Min; Max: 1,6; 11,0), der Mittelwert 3,63 Monate (SD: 2,95).

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Zeit bis zum ersten Ansprechen (IRC-Bewertung)	
Patienten mit Ansprechen^a	
M13-982	29
M14-032	41
Gepoolt	70

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Mittlere Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate) (SD)	
M13-982	2,22 (1,92)
M14-032	2,39 (0,99)
Gepoolt	2,32 (1,44)
Mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate) [Min; Max]	
M13-982	1,6 [0,5; 8,1]
M14-032	2,5 [1,0; 5,5]
Gepoolt	2,0 [0,5; 8,1]
a: Anzahl an Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; Max: Maximum; Min: Minimum; nPR: noduläre partielle Remission; PR: partielle Remission; SD: Standardabweichung	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (TTR) bewertet durch das IRC

M13-982

Bei 29 Patienten ist ein Ansprechen eingetreten. Die TTR gemäß IRC betrug in der Studie M13-982 im Median 1,6 Monate (Min; Max: 0,5; 8,1) und im Mittel 2,22 Monate (SD:1,92).

M14-032

Bei 41 Patienten ist ein Ansprechen eingetreten. Die TTR gemäß IRC betrug in der Studie M14-032 im Median 2,5 Monate (Min; Max: 1,0; 5,5) und im Mittel 2,39 Monate (SD:0,99).

Gepoolt

Bei 70 Patienten ist ein Ansprechen eingetreten. Die TTR gemäß IRC betrug für die gepoolten Daten im Median 2,0 Monate (Min; Max: 0,5; 8,1) und im Mittel 2,32 Monate (SD:1,44).

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Zeit bis zum ersten Ansprechen (IRC-Bewertung)	
Patienten mit Ansprechen^a	
M14-032	7
Mittlere Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate) (SD)	
M14-032	2,73 (1,24)
Mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate) [Min; Max]	
M14-032	2,6 [1,6; 5,3]
a: Anzahl an Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; Max: Maximum; Min: Minimum; nPR: noduläre partielle Remission; PR: partielle Remission; SD: Standardabweichung	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Zeit bis zum ersten Ansprechen“ (TTR) bewertet durch das IRC

M14-032

Insgesamt zeigten 7 Patienten ein Ansprechen. Der Median der TTR gemäß IRC betrug 2,6 Monate (Min; Max: 1,6; 5,3), der Mittelwert 2,73 Monate (SD:1,24).

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung)	
Anzahl Ereignisse^a n/N (%)	
M13-982	24/54 (44,4)
M14-032	11/35 (31,4)
Gepoolt	35/89 (39,3)
1-Jahres-Rate^b [95 %-KI]	
M13-982	92,6 [81,4; 97,1]
M14-032	90,5 [73,2; 96,8]
Gepoolt	91,8 [83,6; 96,0]
2-Jahres-Rate^b [95 %-KI]	
M13-982	69,6 [55,3; 80,2]
M14-032	38,7 [14,4; 62,9]
Gepoolt	62,8 [50,4; 72,9]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	21,3 [14,8; 26,5]
M14-032	17,6 [9,7; 21,7]
Gepoolt	19,9 [14,8; 21,7]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen DOR (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	33,2 [26,1; NB]
M14-032	21,7 [17,6; NB]
Gepoolt	33,2 [24,9; NB]
a: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod)	
b: Anteil an Patienten, die ihr Ansprechen mindestens ein bzw. zwei Jahre aufrecht erhalten konnten	
DOR: Ansprechdauer; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Ansprechdauer“ (DOR) bewertet durch den Prüfarzt

M13-982

Die DOR gemäß Prüfarzt betrug in der Studie M13-982 im Median 33,2 Monate (95 %-KI: [26,1; NB]). Die 1- bzw. 2-Jahres-Raten lagen bei 92,6 % bzw. 69,6 % der Patienten. Bei

44,4 % der Patienten wurde nach einem Ansprechen eine Progression, ein Rezidiv oder der Tod festgestellt.

M14-032

Die DOR gemäß Prüfarzt betrug in der Studie M14-032 im Median 21,7 Monate (95 %-KI: [17,6; NB]). Die 1- bzw. 2-Jahres-Raten lagen bei 90,5 % bzw. 38,7 % der Patienten. Bei 31,4 % der Patienten wurde nach einem Ansprechen eine Progression, ein Rezidiv oder der Tod festgestellt.

Gepoolt

Für die gepoolten Daten betrug der Kaplan-Meier-Schätzer des medianen DOR 33,2 Monate (95 %-KI: [24,9; NB]). Die 1-Jahres-Rate lag bei 91,8 %, die 2-Jahres-Rate bei 62,8 % der Patienten. Bei 39,3 % der Patienten wurde nach einem Ansprechen eine Progression, ein Rezidiv oder der Tod festgestellt.

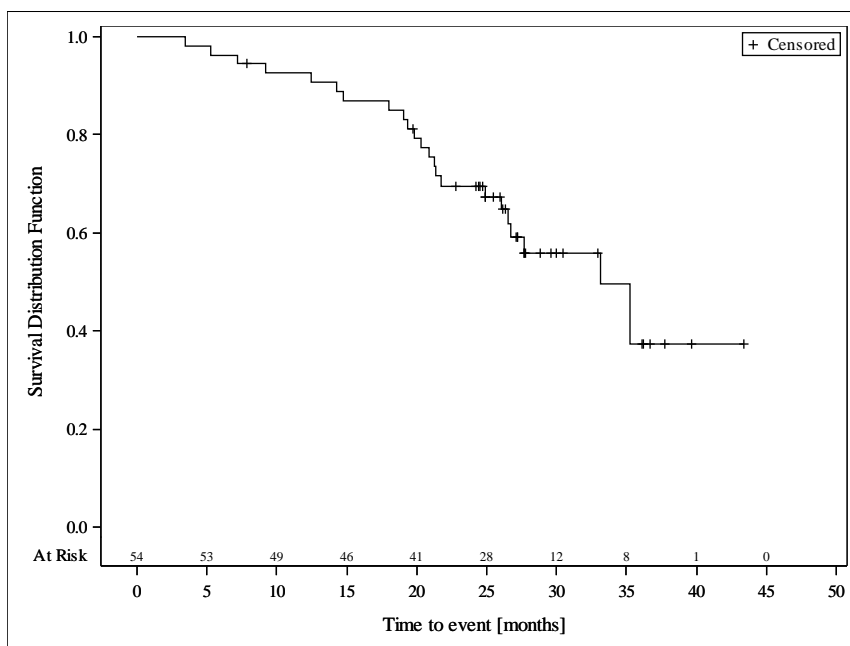


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprehdauer“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

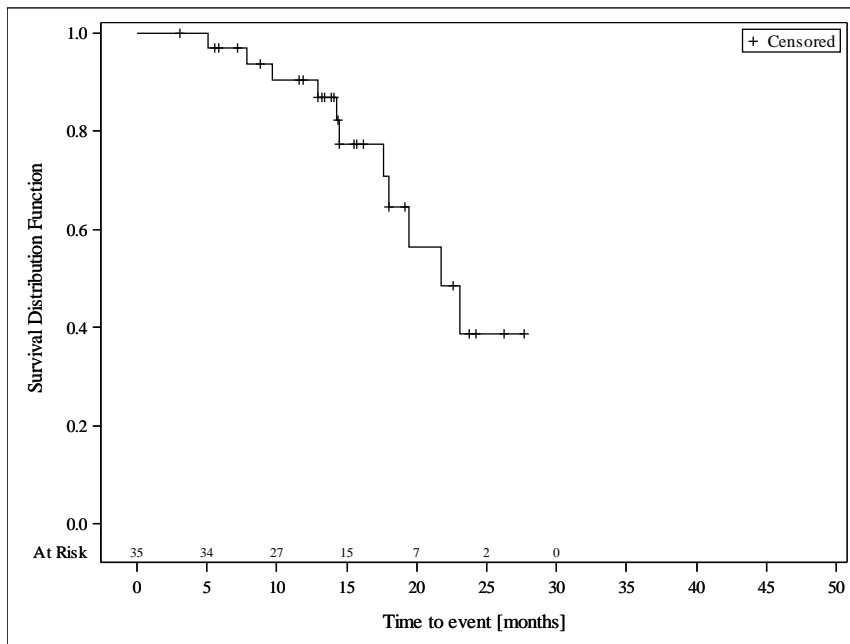


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

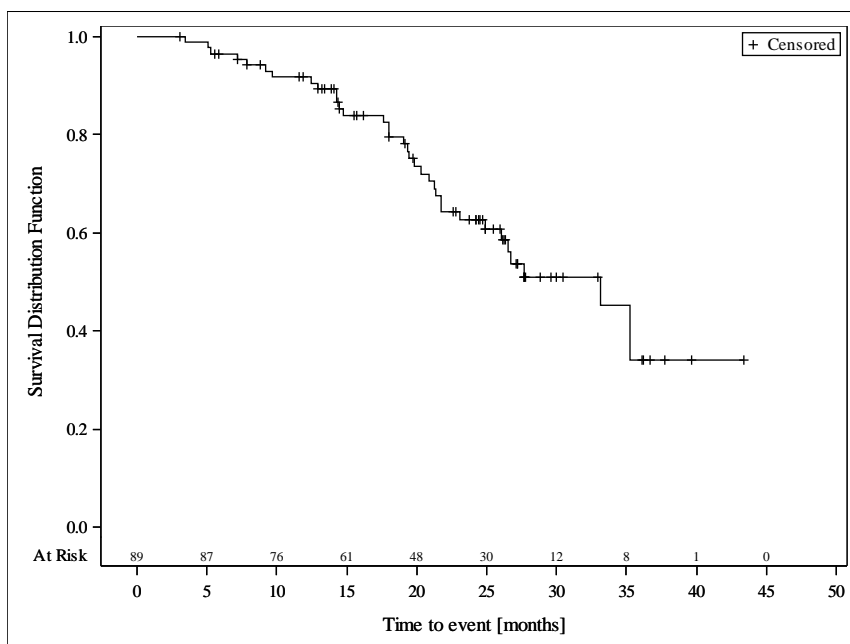


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch den Prüfarzt aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung)	
Anzahl Ereignisse^a n/N (%)	
M14-032	3/9 (33,3)
1-Jahres-Rate^b [95 %-KI]	
M14-032	87,5 [38,7; 98,1]
2-Jahres-Rate^b [95 %-KI]	
M14-032	36,5 [1,4; 78,8]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	12,0 [10,1; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen DOR (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	16,6 [10,1; NB]
a: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod)	
b: Anteil an Patienten, die ihr Ansprechen mindestens ein, bzw. zwei Jahre aufrecht erhalten konnten	
DOR: Ansprechdauer; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Ansprechdauer“ (DOR) bewertet durch den Prüfarzt

M14-032

Die Anzahl der Ereignisse (Progression, Rezidiv oder Tod) lag bei 33,3 %. Die 1-Jahres-Rate betrug 87,5 % [38,7; 98,1] und die 2-Jahres-Rate 36,5 % [1,4; 78,8]. Das mediane DOR gemäß Prüfarzt wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode auf 16,6 Monate geschätzt (95 %-KI: [10,1; NB]).

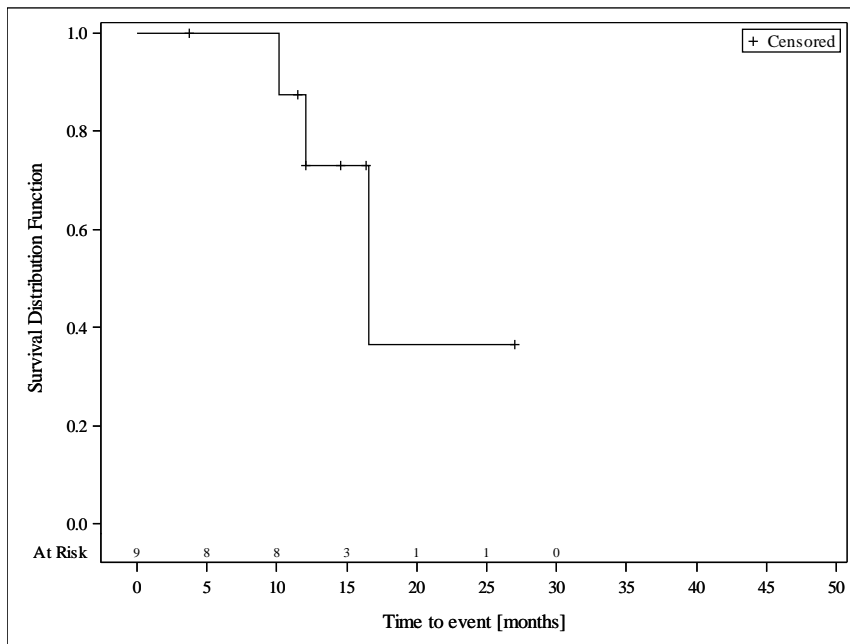


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch den Prüfarzt in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Ansprechdauer (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Ansprechdauer (IRC-Bewertung)	
Anzahl Ereignisse^a n/N (%)	
M13-982	11/29 (37,9)
M14-032	2/41 (4,9)
Gepoolt	13/70 (18,6)
1-Jahres-Rate^b [95 %-KI]	
M13-982	87,4 [65,7; 95,8]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	88,1 [72,3; 95,2]
2-Jahres-Rate^b [95 %-KI]	
M13-982	33,3 [8,3; 61,5]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	33,6 [8,4; 61,8]

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	18,1 [6,3; 21,7]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	18,1 [9,2; 21,7]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen DOR (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	21,7 [15,9; 30,5]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	21,7 [15,9; 30,5]
a: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod)	
b: Anteil an Patienten, die ihr Ansprechen mindestens ein bzw. zwei Jahre aufrecht erhalten konnten	
DOR: Ansprechdauer; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Ansprechdauer“ (DOR) bewertet durch das IRC

M13-982

Die DOR gemäß IRC betrug in der Studie M13-982 im Median 21,7 Monate (95 %-KI: [15,9; 30,5]). Die 1- bzw. 2-Jahres-Raten lagen bei 87,4 % bzw. 33,3 % der Patienten. Bei 37,9 % der Patienten wurde nach einem Ansprechen eine Progression, ein Rezidiv oder der Tod festgestellt.

M14-032

Für die Studie M14-032 wurde die mediane Ansprechdauer nicht erreicht. Die 1-Jahres- und 2-Jahres-Raten waren nicht berechenbar, da alle Patienten schon zu einem früheren Zeitpunkt entweder ihr Ansprechen verloren hatten oder zensiert worden waren (siehe Abbildung 24)). Bei lediglich 4,9 % der Patienten wurde nach einem Ansprechen eine Progression, ein Rezidiv oder der Tod festgestellt.

Gepoolt

Für die gepoolten Daten betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR gemäß IRC 21,7 Monate (95 %-KI: [15,9; 30,5]). Die 1-Jahres-Rate lag bei 88,1 %, die 2-Jahres-Rate bei 33,6 %. Bei 18,6 % der Patienten wurde nach einem Ansprechen eine Progression, ein Rezidiv oder der Tod festgestellt.

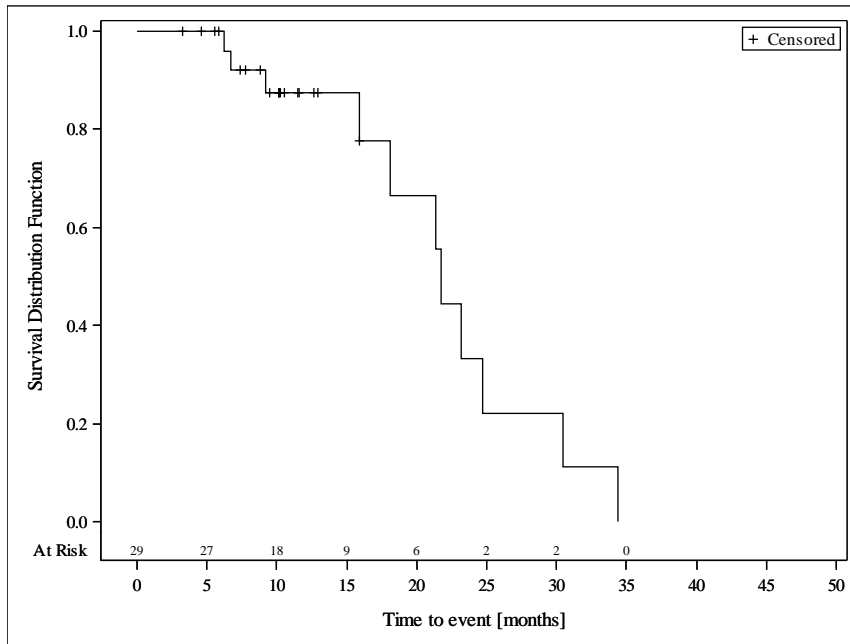


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch das IRC in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

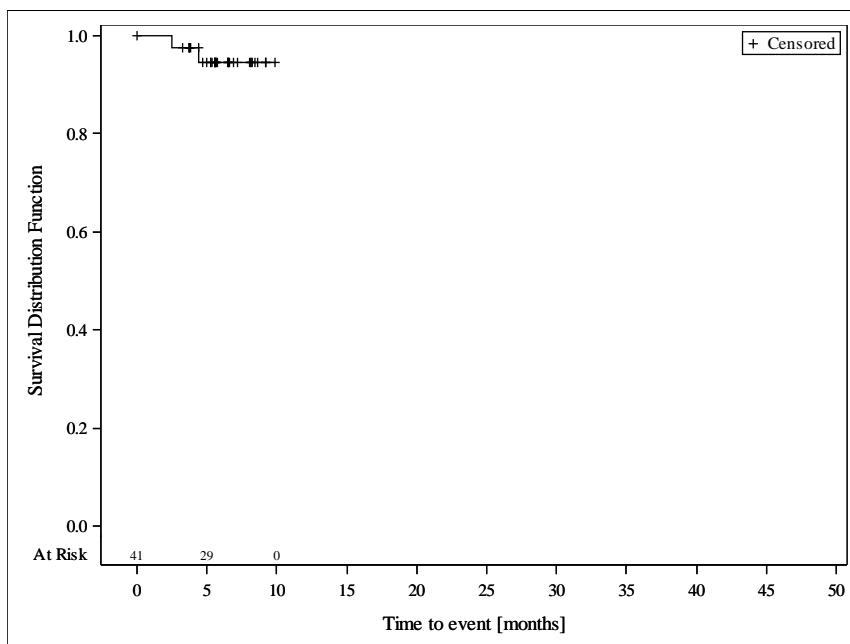


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch das IRC in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

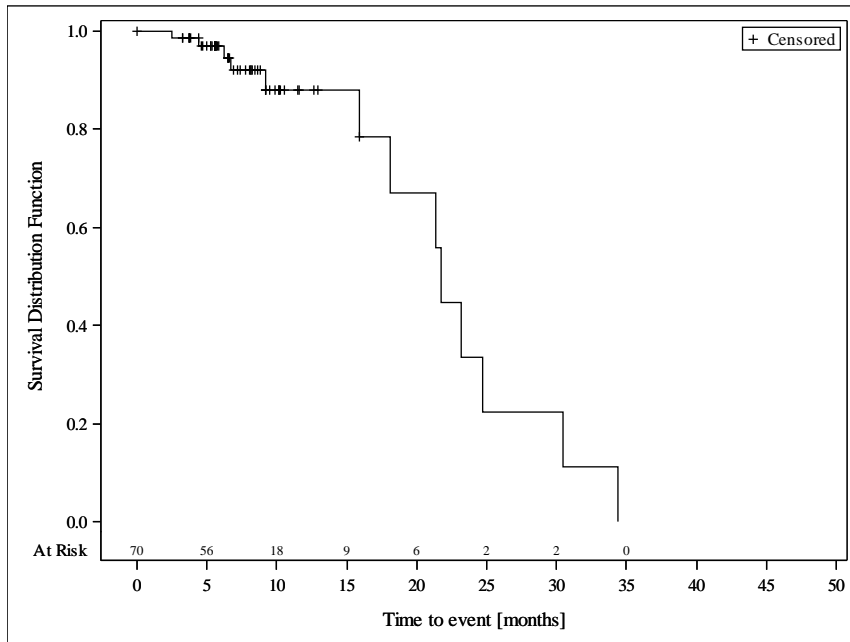


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch das IRC aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I
Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Ansprechdauer (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Ansprechdauer (IRC-Bewertung)	
Anzahl Ereignisse^a n/N (%)	
M14-032	1/7 (14,3)
1-Jahres-Rate^{b, c} [95 %-KI]	
M14-032	0,0 [NB; NB]
2-Jahres-Rate^{b, c} [95 %-KI]	
M14-032	0,0 [NB; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	11,6 [NB; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	11,6 [NB; NB]

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
a: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod) b: Anteil an Patienten, die ihr Ansprechen mindestens ein bzw. zwei Jahre aufrecht erhalten konnten c: nur ein Patient mit Verlust des Ansprechens; dieser konnte Ansprechen nicht ein bzw. zwei Jahre aufrecht erhalten DOR: Ansprechdauer; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Ansprechdauer“ (DOR) bewertet durch das IRC

M14-032

In Teilpopulation II der Studie M14-032 konnte von 7 Patienten nur bei einem Patienten eine Ansprechdauer gemäß IRC gemessen werden. Diese lag bei 11,6 Monaten.

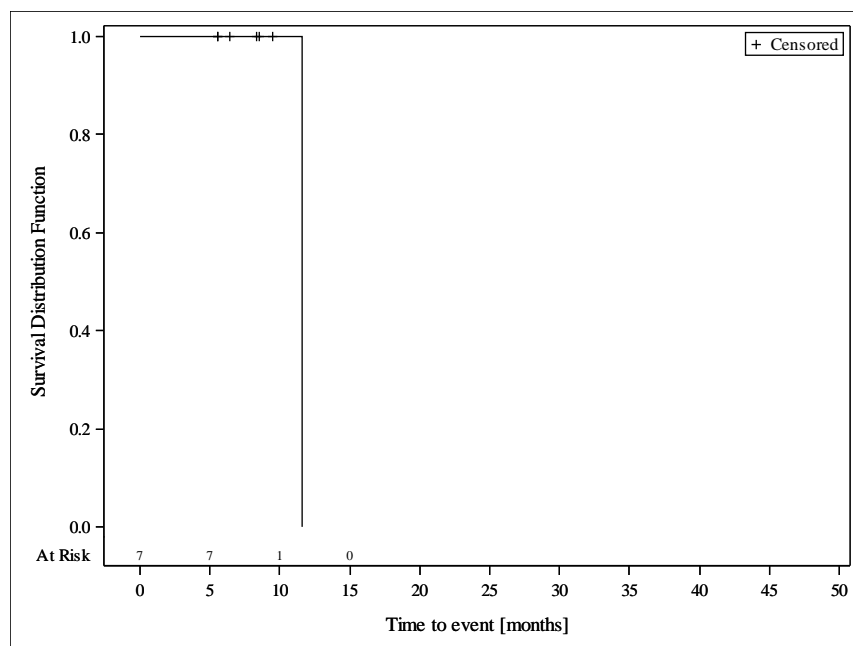


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für „Ansprechdauer“ erhoben durch den Prüferarzt in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.4 Komplette Remissionsrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von Komplette Remissionsrate

Studie	Operationalisierung
M13-982	<p>Komplette Remissionsrate (CR-Rate)</p> <p>Die Komplette Remissionsrate wurde definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Ansprechen aus entweder kompletter Remission (CR) oder kompletter Remission mit inkompletter Knochenmarkswiederherstellung (CRi). Die Beurteilung der Remission erfolgte durch den Prüfarzt und durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) (beurteilt anhand Richtlinien der NCI-WG). Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine CR oder CRi erreichten.</p>
M14-032	<p>Komplette Remissionsrate (CR-Rate)</p> <p>Die Komplette Remissionsrate wurde definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Ansprechen aus entweder kompletter Remission (CR) oder kompletter Remission mit inkompletter Knochenmarkswiederherstellung (CRi). Die Beurteilung der Remission erfolgte durch den Prüfarzt und durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) (beurteilt anhand Richtlinien der NCI-WG). Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine CR oder CRi erreichten.</p>
<p>CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; NCI-WG: Arbeitsgruppe des National Cancer Institute</p>	

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

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

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Komplette Remissionsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982 (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M13-982 (gemäß IRC)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032 (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032 (gemäß IRC)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Komplette Remissionsrate wurde durch die Variablen komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration (CRi) operationalisiert. Die Beurteilung der Variablen erfolgte durch den Prüfarzt (CR gemäß Prüfarzt) und durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (CR gemäß IRC). Zusätzlich zur vom Prüfarzt erhobenen CR-Rate wird im Rahmen einer sekundären Analyse die vom IRC erhobene CR-Rate dargestellt.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet. Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Komplette Remissionsrate nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studien keine Verblindung des Prüfarztes erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplette Remissionsrate als hoch eingestuft.

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

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-86: Ergebnisse für CR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation I		
CR (Prüfarzt-Bewertung)		
M13-982	73	15 (20,5)
M14-032	58	6 (10,3)
Gepoolt	131	21 (16,0)
CR: komplette Remission		

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Komplette Remissionsrate“ (CR-Rate) bewertet durch den Prüfarzt

M13-982

Insgesamt zeigten 15 Patienten eine komplette Remission (CR + CRi) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer CR-Rate von 20,5 %.

M14-032

Insgesamt zeigten 6 Patienten eine komplette Remission (CR + CRi) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer CR-Rate von 10,3 %.

Gepoolt

In den gepoolten Daten zeigten 21 Patienten eine komplette Remission (CR + CRi) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer CR-Rate von 16,0 %.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-87: Ergebnisse für CR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation II		
CR (Prüfarzt-Bewertung)		
M14-032	14	2 (14,3)
CR: komplette Remission		

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Komplette Remissionsrate“ (CR-Rate) bewertet durch den Prüfarzt

M14-032

In Teilpopulation II zeigten 2 Patienten eine komplette Remission (CR + CRi) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer CR-Rate von 14,3 %.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-88: Ergebnisse für CR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation I		
CR (IRC-Bewertung)		
M13-982	39	2 (5,1)
M14-032	58	0
Gepoolt	97	2 (2,1)
CR: komplette Remission; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium		

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Komplette Remissionsrate“ (CR-Rate) bewertet durch das IRC

M13-982

Insgesamt zeigten 2 Patienten eine komplette Remission (CR + CRi) nach der Bewertung durch das IRC. Dies entspricht einer CR-Rate von 5,1 %.

M14-032

In dieser Population zeigte keiner der Patienten eine komplette Remission (CR + CRi) gemäß IRC.

Gepoolt

In den gepoolten Daten zeigten 2 Patienten eine komplette Remission (CR + CRi) nach der Bewertung durch das IRC. Dies entspricht einer CR-Rate von 2,1 %.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-89: Ergebnisse für CR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation II		
CR (IRC-Bewertung)		
M14-032	14	1 (7,1)
CR: komplette Remission; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium		

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Komplette Remissionsrate“ (CR-Rate) bewertet durch das IRC

M14-032

In Teilpopulation II zeigte 1 Patient eine komplette Remission (CR + CRi) nach der Bewertung durch das IRC. Dies entspricht einer CR-Rate von 7,1 %.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.5 Partielle Remissionsrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Partielle Remissionsrate

Studie	Operationalisierung
M13-982	<p>Partielle Remissionsrate (PR-Rate)</p> <p>Die Partielle Remissionsrate wurde definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einer partiellen Remission (PR) oder einer nodulären partiellen Remission (nPR). Die Beurteilung der Remission erfolgte durch den Prüfarzt und durch ein IRC (beurteilt anhand der Richtlinien der NCI-WG)). Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine PR oder nPR erreichten.</p>
M14-032	<p>Partielle Remissionsrate (PR-Rate)</p> <p>Die Partielle Remissionsrate wurde definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einer partiellen Remission (PR) oder einer nodulären partiellen Remission (nPR). Die Beurteilung der Remission erfolgte durch den Prüfarzt und durch ein IRC (beurteilt anhand der Richtlinien der NCI-WG)). Als nicht ansprechende Patienten wurden solche verzeichnet, die bis zum Datenschnitt keine PR oder nPR erreichten.</p>
<p>IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; NCI-WG: Arbeitsgruppe des National Cancer Institute; nPR: noduläre partielle Remission; PR: partielle Remission</p>	

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

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

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Partielle Remissionsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982 (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M13-982 (gemäß IRC)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032 (gemäß Prüfarzt)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032 (gemäß IRC)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Partielle Remissionsrate wurde durch die Variablen partielle Remission (PR) und noduläre partielle Remission (nPR) operationalisiert. Die Beurteilung der Variablen erfolgte durch den Prüfarzt (PR gemäß Prüfarzt) und durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (PR gemäß IRC). Zusätzlich zur vom Prüfarzt erhobenen PR-Rate wird im Rahmen einer sekundären Analyse die vom IRC erhobene PR-Rate dargestellt.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet. Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Partielle Remissionsrate nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studien keine Verblindung des Prüfarztes erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Partielle Remissionsrate als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Partielle Remissionsrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-92: Ergebnisse für PR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation I		
PR (Prüfarzt-Bewertung)		
M13-982	73	39 (53,4)
M14-032	58	29 (50,0)
Gepoolt	131	68 (51,9)
PR: partielle Remission		

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Partielle Remissionsrate“ (PR-Rate) bewertet durch den Prüfarzt

M13-982

Insgesamt zeigten 39 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer PR-Rate von 53,4 %.

M14-032

Insgesamt zeigten 29 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer PR-Rate von 50,0 %.

Gepoolt

Insgesamt zeigten 68 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer PR-Rate von 51,9 %.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-93: Ergebnisse für PR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation II		
PR (Prüfarzt-Bewertung)		
M14-032	14	7 (50,0)
PR: partielle Remission		

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Partielle Remissionsrate“ (PR-Rate) bewertet durch den Prüfarzt

M14-032

Insgesamt zeigten 7 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer PR-Rate von 50,0 %.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-94: Ergebnisse für PR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation I		
PR (IRC-Bewertung)		
M13-982	39	27 (69,2)
M14-032	58	41 (70,7)
Gepoolt	97	68 (70,1)
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; PR: partielle Remission		

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Partielle Remissionsrate“ (PR-Rate) bewertet durch das IRC***M13-982***

Insgesamt zeigten 27 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) nach der Bewertung durch das IRC. Dies entspricht einer PR-Rate von 69,2 %.

M14-032

Insgesamt zeigten 41 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) nach der Bewertung durch das IRC. Dies entspricht einer PR-Rate von 70,7 %.

Gepoolt

Insgesamt zeigten 68 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) nach der Bewertung durch das IRC. Dies entspricht einer PR-Rate von 70,1 %.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-95: Ergebnisse für PR (IRC-Bewertung) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation II		
PR (IRC-Bewertung)		
M14-032	14	6 (42,9)
IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; PR: partielle Remission		

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Partielle Remissionsrate“ (PR-Rate) bewertet durch das IRC***M14-032***

Insgesamt zeigten 6 Patienten eine partielle Remission (PR + nPR) nach der Bewertung durch das IRC. Dies entspricht einer PR-Rate von 42,9 %.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.6 Minimale Resterkrankungsrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von Minimale Resterkrankungsrate

Studie	Operationalisierung
M13-982	Minimale Resterkrankungsrate im Blut und/oder im Knochenmark Die Minimale Resterkrankungsrate im Blut und/oder Knochenmark war ein explorativer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als der Anteil der Patienten, für die im Blut und/oder im Knochenmark eine MRD-Negativität gemäß IWG-CLL2008-Kriterien (Durchflusszytometrie und/oder PCR) bestimmt wurde.
M14-032	Minimale Resterkrankungsrate im Blut und/oder im Knochenmark Die Minimale Resterkrankungsrate im Blut und/oder Knochenmark war ein explorativer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als der Anteil der Patienten, für die im Blut und/oder im Knochenmark eine MRD-Negativität gemäß empfohlener Methoden (Durchflusszytometrie, PCR und/oder Sequenzierung) bestimmt wurde.
IWG-CLL2008: International Working Group CLL 2008; MRD: minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion	

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

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Minimale Resterkrankungsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Minimale Resterkrankungsrate im Blut und/oder im Knochenmark war ein explorativer Wirksamkeitsendpunkt in den Studien. Er wurde definiert als die Ansprechrate zum Zeitpunkt der Erhebung gemessen durch regionale Laboratorien in peripheren Blutproben bzw. in Knochenmarksproben.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet. Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Minimale Resterkrankungsrate nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studien keine Verblindung des Prüfarztes erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Minimale Resterkrankungsrate als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Minimale Resterkrankungsrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate in Blut und/oder Knochenmark für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation I		
Minimale Resterkrankungsrate in Blut und/oder Knochenmark		
M13-982	73	21 (28,8)
M14-032	58	12 (20,7)
Gepoolt	131	33 (25,2)

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Minimale Resterkrankungsrate“ (MRD-Rate)

M13-982

Insgesamt zeigten 21 Patienten eine negative MRD. Dies entspricht einer MRD-Rate von 28,8 %.

M14-032

Insgesamt zeigten 12 Patienten eine negative MRD. Dies entspricht einer MRD-Rate von 20,7 %.

Gepoolt

Insgesamt zeigten 33 Patienten eine negative MRD. Dies entspricht einer MRD-Rate von 25,2 %.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate in Blut und/oder Knochenmark für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie Zeitpunkt der Endpunkte	Venetoclax	
	N	n (%)
Teilpopulation II		
Minimale Resterkrankungsrate in Blut und/oder Knochenmark		
M14-032	14	3 (21,4)

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Minimale Resterkrankungsrate“ (MRD-Rate)

M14-032

Insgesamt zeigten 3 Patienten eine negative MRD. Dies entspricht einer MRD-Rate von 21,4 %.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.1.7 Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl

Studie	Operationalisierung
M13-982	Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl Die Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl war definiert als die Anzahl an Tagen (und Stunden, falls zutreffend) vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum, an dem die Gesamtlymphozytenanzahl auf die Hälfte des Ausgangswerts reduziert wurde. Es wurden nur Patienten mit einem Ausgangswert der Gesamtlymphozytenanzahl $> 5 \times 10^9/L$ in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die nie eine 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl erreichten, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.
M14-032	Endpunkt nicht erhoben

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

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

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032	Endpunkt nicht erhoben					
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl war definiert als die Anzahl an Tagen vom Datum der ersten

Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum, an dem die Gesamtlymphozytenanzahl auf die Hälfte des Ausgangswerts reduziert wurde.

Eine grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der Studie M13-982 nicht verblindet. Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studien keine Verblindung des Prüfarztes erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl	
Anzahl Ereignisse n/N^a (%)	
M13-982	70/73 (95,9)
1-Jahres-Rate^{b, c} [95 %-KI]	
M13-982	0,0 [NB; NB]
2-Jahres-Rate^{b, c} [95 %-KI]	
M13-982	0,0 [NB; NB]

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	0,2 [0,1; 0,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Zeit bis zur Reduktion (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	0,3 [0,3; 0,3]
<p>a: Es wurden nur Patienten mit einem Ausgangswert der Gesamtlymphozytenanzahl $> 5 \times 10^9/L$ in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>b: Anteil an Patienten, die nach ein bzw. zwei Jahr(en) keine 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl hatten</p> <p>c: Alle Patienten mit einer 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl haben diese in unter einem Jahr erreicht.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar</p>	

Zusammenfassung der Ergebnisse zu „Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“

M13-982

Insgesamt zeigten 70 Patienten (95,9 %) eine 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl gemäß der NCI-WG-Kriterien, d. h. sie hatten einen Ausgangswert der Gesamtlymphozytenanzahl von größer $5 \times 10^9/L$ und erreichten eine 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl. Der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl betrug 0,3 Monate (95 %-KI: [0,3; 0,3]).

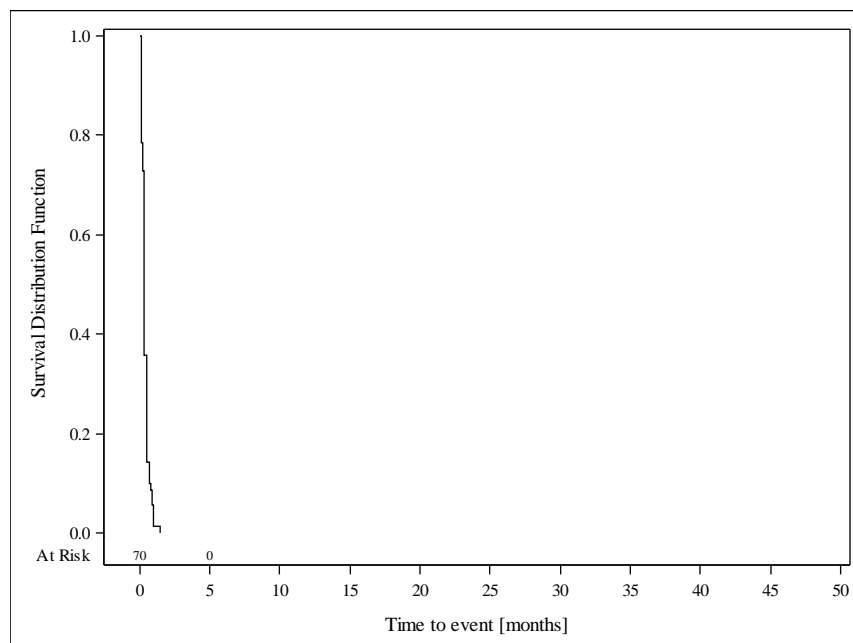


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl“ in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

Ergebnisse für Teilpopulation II

Der Endpunkt Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl wurde für die Studie M14-032 für Teilpopulation II nicht erhoben.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.8 Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

Studie	Operationalisierung
M13-982	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) Der explorative Wirksamkeitsendpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung war definiert als die Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum einer neuen, nicht dem Studienprotokoll entsprechenden Einnahme einer Anti-CLL-Medikation oder bis zum Datum des Todes. Patienten, die keine nächste Anti-CLL-Behandlung erhielten, wurden zum letzten Datum zensiert, zu dem bekannt war, dass keine Anti-CLL-Behandlung begonnen wurde.
M14-032	Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) Der explorative Wirksamkeitsendpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung war definiert als die Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum einer neuen, nicht dem Studienprotokoll entsprechenden Einnahme einer Anti-CLL-Medikation oder bis zum Datum des Todes. Patienten, die keine nächste Anti-CLL-Behandlung erhielten, wurden zum letzten Datum zensiert, zu dem bekannt war, dass keine Anti-CLL-Behandlung begonnen wurde.
CLL: chronisch lymphatische Leukämie; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung	

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

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

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der explorative Wirksamkeitsendpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung war definiert als die Anzahl an Tagen vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum einer neuen, nicht dem Studienprotokoll entsprechenden, Einnahme einer Anti-CLL-Medikation oder bis zum Datum des Todes.

Es wurden die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung sowie das erste Quartil und die Rate der Patienten ohne Ereignis zu 12 und 24 Monaten (1-Jahres- bzw. 2-Jahres-Rate) jeweils mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet. Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studien keine Verblindung des Prüfarztes erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	30/73 (41,1)
M14-032	29/58 (50,0)
Gepoolt	59/131 (45,0)
1-Jahres-Rate^a [95 %-KI]	
M13-982	79,2 [67,8; 86,9]
M14-032	71,5 [57,8; 81,5]
Gepoolt	75,8 [67,5; 82,4]
2-Jahres-Rate^a [95 %-KI]	
M13-982	63,6 [51,3; 73,6]
M14-032	33,0 [17,0; 50,1]
Gepoolt	54,1 [44,4; 62,8]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	12,7 [6,9; 22,1]
M14-032	10,5 [7,4; 15,1]
Gepoolt	12,1 [9,0; 17,1]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	38,8 [25,6; NB]
M14-032	19,5 [15,1; 27,9]
Gepoolt	28,8 [21,0; NB]
a: Anteil an Patienten, die nach ein/zwei Jahren keine nächste Anti-CLL-Behandlung hatten	
CLL: chronisch lymphatische Leukämie; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ (TTNT)

M13-982

In der Studie M13-982 hatten 41,1 % der Patienten eine nächste Anti-CLL-Behandlung. Die mediane TTNT betrug 38,8 Monate (95 %-KI: [25,6; NB]). 79,2 % der Patienten waren innerhalb eines Jahres nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt, die 2-Jahres-Rate lag bei 63,6 %.

M14-032

In der Studie M14-032 zeigten 50,0 % der Patienten eine nächste Anti-CLL-Behandlung. Die mediane TTNT betrug 19,5 Monate (95 %-KI: [15,1; 27,9]). 71,5 % der Patienten waren innerhalb eines Jahres nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt, die 2-Jahres-Rate lag bei 33,0 %.

Gepoolt

In den gepoolten Daten zeigten 45,0 % der Patienten eine nächste Anti-CLL-Behandlung. Die mediane TTNT betrug 28,8 Monate (95 %-KI: [21,0; NB]). 75,8 % der Patienten waren innerhalb eines Jahres nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt, die 2-Jahres-Rate lag bei 54,1 %.

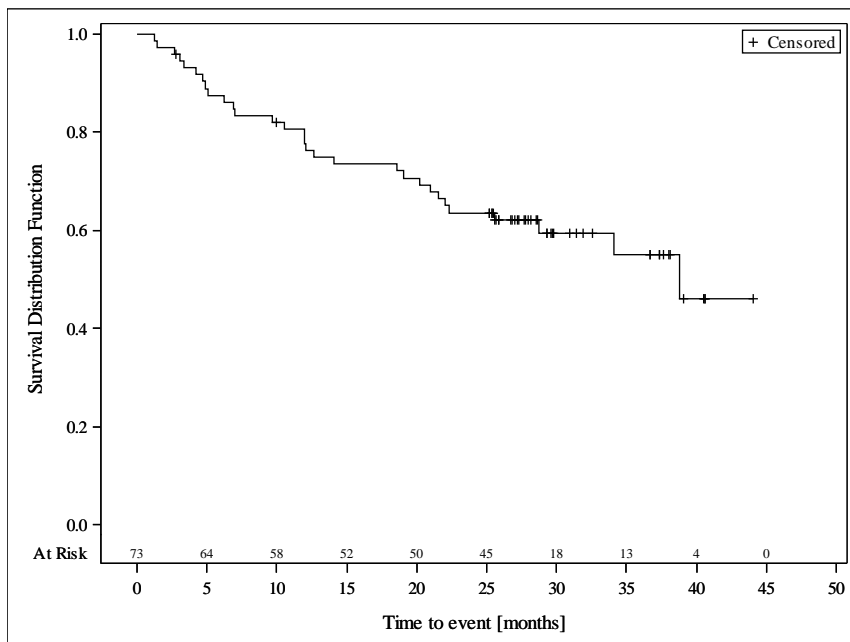


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

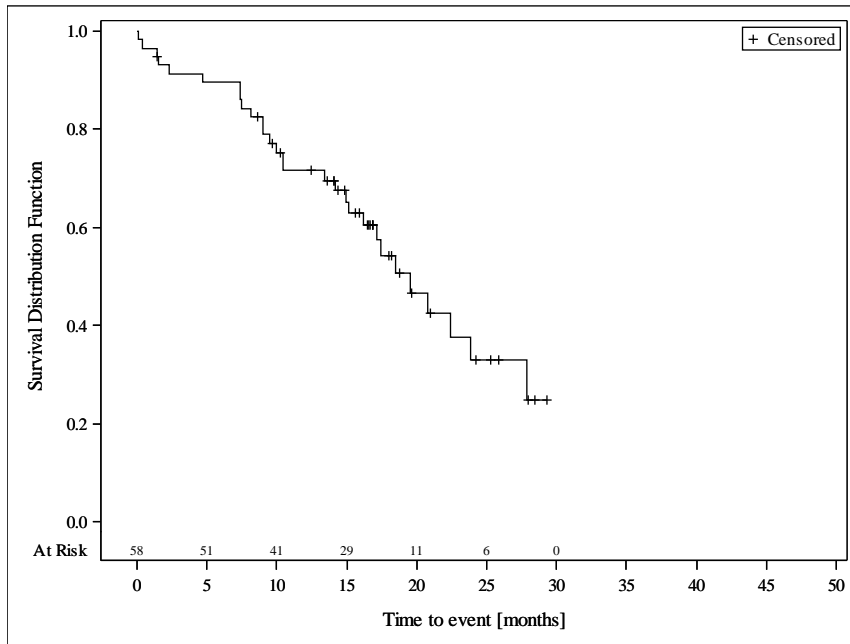


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

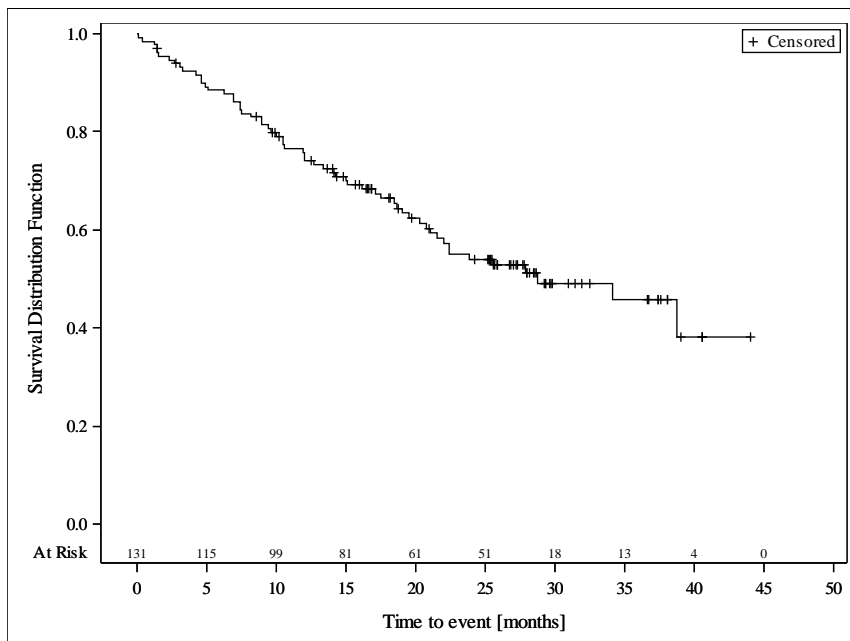


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	6/14 (42,9)
1-Jahres-Rate^a [95 %-KI]	
M14-032	76,9 [44,2; 91,9]
2-Jahres-Rate^a [95 %-KI]	
M14-032	41,2 [11,4; 69,6]
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	14,7 [2,6; 22,5]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	22,5 [9,4; NB]
a: Anteil an Patienten, die nach ein/zwei Jahren keine nächste Anti-CLL-Behandlung hatten CLL: chronisch lymphatische Leukämie; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ (TTNT)

M14-032

In der Studie M14-032 zeigten 42,9 % der Patienten eine nächste Anti-CLL-Behandlung. Die mediane TTNT betrug 22,5 Monate (95 %-KI: [9,4; NB]). 76,9 % der Patienten waren innerhalb eines Jahres nicht zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung gewechselt, die 2-Jahres-Rate lag bei 41,2 %.

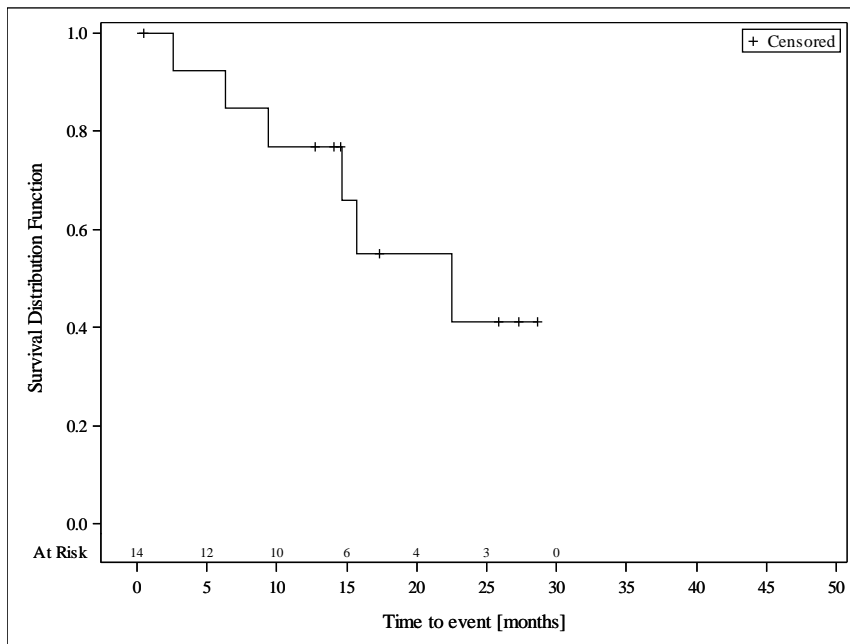


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung“ in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.9 Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI

Studie	Operationalisierung
M13-982	<p>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität. Die Funktionskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erschöpfung • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen <p>Einzelsymptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemnot • Schlaflosigkeit • Appetitlosigkeit • Verstopfung • Diarrhö • Finanzielle Belastung <p>Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung der Symptomskalen und Einzelsymptome: Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung • Mittlere Änderung des Scores von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: Es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt. • Zeit bis zur Verschlechterung: Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Verbesserung: Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverbesserung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. <p>EQ-5D-VAS</p> <p>Der EQ-5D-5L-Fragebogen ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten.</p> <p>Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) können die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer 100 Punkte-Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) bewerten.</p> <p>Für die EQ-5D-VAS werden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung des Scores: Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung • Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte): Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 7 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verschlechterung (12 Punkte): Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 12 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert (Sensitivitätsanalyse). • Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte): Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 7 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verbesserung (12 Punkte): Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 12 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert (Sensitivitätsanalyse). <p>Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums (MDASI)</p> <p>Der MDASI ist ein patientenberichtetes Multi-Symptom-Instrument, um die Schwere der Symptome bei Patienten mit Krebs und die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch diese Symptome zu messen.</p> <p>Der Fragebogen beurteilt 13 Kategorien zur Schwere der Symptome (Schmerz, Fatigue, Übelkeit, Schlafstörung, Stress, Kurzatmigkeit, Appetitverlust, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Niedergeschlagenheit, Erbrechen, Gedächtnisschwächen, Taubheitsgefühl) und 6 Kategorien zur Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens (Generelle Aktivität, Gefühlslage, Fähigkeit zu gehen, Arbeit, Beziehungen zu anderen Personen, Lebenslust). Eine Symptomverbesserung wird für den MDASI durch eine negative Veränderung im Wert angezeigt.</p> <p>Für den MDASI werden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung des Scores: Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung • Zeit bis zur Verschlechterung (0,98): Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von $\geq 0,98$ Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der MDASI-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verschlechterung (1,21 Punkte): Zunahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von $\geq 1,21$ Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der MDASI-Messung zensiert (Sensitivitätsanalyse).

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte): Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von $\geq 0,98$ Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der MDASI-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verbesserung (1,21 Punkte): Abnahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von $\geq 1,21$ Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der MDASI-Messung zensiert (Sensitivitätsanalyse). <p>Die Population, auf der die Auswertung der PRO-Daten basiert, schließt Patienten ein, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.</p>
M14-032	<p>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erschöpfung • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen <p>Einzelsymptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemnot • Schlaflosigkeit • Appetitlosigkeit • Verstopfung • Diarrhö • Finanzielle Belastung <p>Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung der Symptomskalen und Einzelsymptome: Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung. • Mittlere Änderung des Scores von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt. • Zeit bis zur Verschlechterung: Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt

Studie	Operationalisierung
	<p>der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Verbesserung: Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverbesserung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. <p>EQ-5D-VAS</p> <p>Der EQ-5D-5L-Fragebogen ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten.</p> <p>Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) können die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer 100 Punkte-Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) bewerten.</p> <p>Für die EQ-5D-VAS werden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung des Scores: Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung • Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte): Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 7 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verschlechterung (12 Punkte): Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von ≥ 12 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte): Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 7 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verbesserung (12 Punkte): Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von ≥ 12 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D-VAS-Messung zensiert. <p>MDASI</p> <p>Der MDASI wurde in dieser Studie nicht erhoben.</p> <p>Die Population, auf der die Auswertung der PRO-Daten basiert, schließt Patienten ein, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.</p>
	<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: fünfstufige Skala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; PRO: patientenberichteter Endpunkt</p>

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

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

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032 ^a	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

a: Für die Studie M14-032 wurde der MDASI nicht erhoben.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ 5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens; ITT: Intention-to-Treat; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Symptomatik wurde durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome), EQ-5D-VAS sowie MDASI operationalisiert. Der MDASI wurde lediglich für die Studie M13-982 erhoben.

Werte zu EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI wurden in der Studie M13-982 zu den Tagen 1 der Wochen 1, 5, 12, 24 und alle 12 Wochen ab Woche 36 sowie zur finalen Visite erhoben. In der Studie M14-032 wurden Werte zu EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS zu den Tagen 1 der Wochen 1 und 24, alle 12 Wochen ab Woche 24 sowie zur finalen Visite erhoben.

Die PRO-Analysen basierten auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Eine Imputation von fehlenden Werten erfolgte nicht.

Für die Endpunkte der PRO-Daten waren die primären Analysen sowohl die mittlere Veränderung der Skalen von Baseline bis zum Bewertungszeitpunkt als auch die Zeit bis zur Verschlechterung und die Zeit bis zur Verbesserung (für EORTC QLQ-C30: Veränderung des Scores um mindestens 10 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt; für MDASI: Veränderung des Scores um mindestens 0,98 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt; für EQ-5D-VAS: Veränderung des Scores um mindestens 7 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt). Für EORTC QLQ-C30 wurde neben der mittleren Veränderung der Skalen von Baseline zusätzlich eine Mixed-Model-Repeat-Measurement (MMRM)-Analyse für Woche 96 dargestellt. MMRM-Analysen sind zur finalen Visite nicht durchführbar, da die finale Visite keinen definierten Zeitpunkt darstellt. Daher werden lediglich zusätzlich zur mittleren Veränderung der Skalen von Baseline MMRM-Analysen zu Woche 96 dargestellt, die jedoch nicht als primäre Analysen betrachtet werden.

Für den Fragebogen MDASI wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Zeit bis zur Verbesserung (Veränderung des Scores um jeweils mindestens 1,21 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt) dargestellt. Für die EQ-5D-VAS wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Zeit bis zur Verbesserung (Veränderung des Scores um jeweils mindestens 12 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt) analysiert.

Die Darstellung der Veränderung der Skalen von Baseline bis zum Bewertungszeitpunkt erfolgt zum Zeitpunkt Woche 96 und zur finalen Visite, da diese Visiten als am relevantesten erachtet werden. Eine Veränderung des Scores wird nur für die Patienten berechnet, für die sowohl ein Wert zum Bewertungszeitpunkt als auch ein Baselinewert vorliegt. Bei den MMRM-Analysen fließen alle Patienten ins Modell ein, die mindestens zu einer Visite (bis einschließlich Woche 96) und zu Baseline einen Wert haben. Neben der tabellarischen Darstellung der Veränderung der Skalen zu den beiden Bewertungszeitpunkten erfolgt jeweils eine grafische Veranschaulichung der Verläufe der Skalen zu verschiedenen Zeitpunkten.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30, des EQ-5D-VAS und des MDASI zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in den folgenden Tabellen dargestellt.

Außerdem wurde die Anzahl der Patienten mit vorhandenem Fragebogenwert in Relation zur Anzahl der zur jeweiligen Visite noch in der Studie befindlichen Patienten gesetzt. Dieser Anteil wurde für die finale Visite nicht berechnet, da sie keinen festen Zeitpunkt darstellt und deshalb für die finale Visite keine sinnvolle Bezugspopulation existiert. Die Rücklaufquote, die auf die Anzahl der zum geplanten Zeitpunkt der jeweiligen Visite noch unter Beobachtung stehenden Patienten bezogen wird, wird als relevanter angesehen als die auf die ITT Population bezogene Rücklaufquote.

Tabelle 4-109: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax	
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	Rücklaufquote* n/N (%)
M13-982 (N=73)		
Baseline	67 (91,8)	67/73 (91,8)
Woche 4	25 (34,2)	25/73 (34,2)
Woche 12	54 (74,0)	54/72 (75,0)
Woche 24	52 (71,2)	52/67 (77,6)
Woche 36	54 (74,0)	54/67 (80,6)
Woche 48	47 (64,4)	47/63 (74,6)
Woche 60	49 (67,1)	49/60 (81,7)
Woche 72	40 (54,8)	40/59 (67,8)
Woche 84	45 (61,6)	45/56 (80,4)
Woche 96	42 (57,5)	42/55 (76,4)
Finale Visite	72 (98,6)	
M14-032 (N=58)		
Baseline	54 (93,1)	54/ 58 (93,1)
Woche 4	0 (0)	0/ 57 (0,0)
Woche 12	1 (1,7)	1/ 54 (1,9)
Woche 24	38 (65,5)	38/ 54 (70,4)
Woche 36	39 (67,2)	39/ 53 (73,6)
Woche 48	38 (65,5)	38/ 48 (79,2)
Woche 60	28 (48,3)	28/ 45 (62,2)
Woche 72	21 (36,2)	21/ 36 (58,3)
Woche 84	12 (20,7)	12/ 23 (52,2)
Woche 96	8 (13,8)	8/ 19 (42,1)
Finale Visite	52 (89,7)	

Zeitpunkt	Venetoclax	
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	Rücklaufquote* n/N (%)
Gepoolt (N=131)		
Baseline	121 (92,4)	121/131 (92,4)
Woche 4	25 (19,1)	25/130 (19,2)
Woche 12	55 (42,0)	55/126 (43,7)
Woche 24	90 (68,7)	90/121 (74,4)
Woche 36	93 (71,0)	93/120 (77,5)
Woche 48	85 (64,9)	85/111 (76,6)
Woche 60	77 (58,8)	77/105 (73,3)
Woche 72	61 (46,6)	61/ 95 (64,2)
Woche 84	57 (43,5)	57/ 79 (72,2)
Woche 96	50 (38,2)	50/ 74 (67,6)
Finale Visite	124 (94,7)	
*Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30		

Tabelle 4-110: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax	
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	Rücklaufquote* n/N (%)
M14-032 (N=14)		
Baseline	14 (100,0)	14/ 14 (100,0)
Woche 4	0 (0)	0/ 13 (0,0)
Woche 12	1 (7,1)	1/ 13 (7,7)
Woche 24	11 (78,6)	11/ 12 (91,7)
Woche 36	10 (71,4)	10/ 12 (83,3)
Woche 48	8 (57,1)	8/ 12 (66,7)
Woche 60	7 (50,0)	7/ 11 (63,6)
Woche 72	4 (28,6)	4/ 8 (50,0)
Woche 84	4 (28,6)	4/ 6 (66,7)
Woche 96	4 (28,6)	4/ 4 (100,0)
Finale Visite	13 (92,9)	
* Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30		

Tabelle 4-111: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax	
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	Rücklaufquote* n/N (%)
M13-982 (N=73)		
Baseline	68 (93,2)	68/ 73 (93,2)
Woche 4	25 (34,2)	25/ 73 (34,2)
Woche 12	57 (78,1)	57/ 72 (79,2)
Woche 24	51 (69,9)	51/ 67 (76,1)
Woche 36	53 (72,6)	53/ 67 (79,1)
Woche 48	44 (60,3)	44/ 63 (69,8)
Woche 60	46 (63,0)	46/ 60 (76,7)
Woche 72	39 (53,4)	39/ 59 (66,1)
Woche 84	42 (57,5)	42/ 56 (75,0)
Woche 96	39 (53,4)	39/ 55 (70,9)
Finale Visite	70 (95,9)	
M14-032 (N=58)		
Baseline	26 (44,8)	26/ 58 (44,8)
Woche 4	0 (0)	0/ 57 (0,0)
Woche 12	0 (0)	0/ 54 (0,0)
Woche 24	18 (31,0)	18/ 54 (33,3)
Woche 36	21 (36,2)	21/ 53 (39,6)
Woche 48	21 (36,2)	21/ 48 (43,8)
Woche 60	16 (27,6)	16/ 45 (35,6)
Woche 72	14 (24,1)	14/ 36 (38,9)
Woche 84	12 (20,7)	12/ 23 (52,2)
Woche 96	8 (13,8)	8/ 19 (42,1)
Finale Visite	25 (43,1)	

Zeitpunkt	Venetoclax	
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	Rücklaufquote* n/N (%)
Gepoolt (N=131)		
Baseline	94 (71,8)	94/131 (71,8)
Woche 4	25 (19,1)	25/130 (19,2)
Woche 12	57 (43,5)	57/126 (45,2)
Woche 24	69 (52,7)	69/121 (57,0)
Woche 36	74 (56,5)	74/120 (61,7)
Woche 48	65 (49,6)	65/111 (58,6)
Woche 60	62 (47,3)	62/105 (59,0)
Woche 72	53 (40,5)	53/ 95 (55,8)
Woche 84	54 (41,2)	54/ 79 (68,4)
Woche 96	47 (35,9)	47/ 74 (63,5)
Finale Visite	95 (72,5)	
* Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren		
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens		

Tabelle 4-112: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax	
	Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	Rücklaufquote* n/N (%)
M14-032 (N=14)		
Baseline	9 (64,3)	9/ 14 (64,3)
Woche 4	0 (0)	0/ 13 (0,0)
Woche 12	1 (7,1)	1/ 13 (7,7)
Woche 24	6 (42,9)	6/ 12 (50,0)
Woche 36	7 (50,0)	7/ 12 (58,3)
Woche 48	5 (35,7)	5/ 12 (41,7)
Woche 60	5 (35,7)	5/ 11 (45,5)
Woche 72	4 (28,6)	4/ 8 (50,0)
Woche 84	4 (28,6)	4/ 6 (66,7)
Woche 96	4 (28,6)	4/ 4 (100,0)
Finale Visite	8 (57,1)	
* Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren		
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens		

Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für Symptomatik anhand des MDASI für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Venetoclax	Rücklaufquote* n/N (%)
	N=73 Patienten mit verfügbarem Fragebogen n (%)	
M13-982		
Baseline	69 (94,5)	69/ 73 (94,5)
Woche 4	25 (34,2)	25/ 73 (34,2)
Woche 12	55 (75,3)	55/ 72 (76,4)
Woche 24	51 (69,9)	51/ 67 (76,1)
Woche 36	53 (72,6)	53/ 67 (79,1)
Woche 48	46 (63,0)	46/ 63 (73,0)
Woche 60	47 (64,4)	47/ 60 (78,3)
Woche 72	39 (35,4)	39/ 59 (66,1)
Woche 84	41 (56,2)	41/ 56 (73,2)
Woche 96	38 (52,1)	38/ 55 (69,1)
Finale Visite	71 (97,3)	
* Anteil der Patienten, die mindestens eine Frage des Fragebogens beantwortet haben, bezogen auf alle Patienten, die zum geplanten Visitenzeitpunkt noch unter Beobachtung waren		
MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums		

In der Mehrheit der Untersuchungen wurde zum Erhebungszeitpunkt Woche 96 eine Rücklaufquote von etwa 70 % erreicht. Der Zeitpunkt Woche 96 stellt die längste Beobachtungsdauer für Patienten in der Studie dar und wird daher neben der finalen Visite als relevantester Zeitpunkt für die Betrachtung der Unterschiede zu den Baselinedaten angesehen und im Folgenden präsentiert.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet. Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studien keine Verblindung des Prüfarztes erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI als hoch eingestuft.

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

4.3.2.3.3.1.9.1 EORTC QLQ-C30**Ergebnisse für Teilpopulation I**

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Mittlere Veränderung zu Baseline und MMRM-Analyse für Woche 96) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
Teilpopulation I							
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung							
M13-982							
Woche 96	67	35,49 (27,78)	39	30,20 (26,24)	23,36 (18,70)	-6,84 (24,79)	-5,36 (3,93)
Finale Visite	67	35,49 (27,78)	66	35,52 (27,99)	31,48 (29,98)	-4,04 (28,02)	-
M14-032							
Woche 96	54	43,42 (28,98)	8	33,33 (22,22)	26,39 (18,72)	-6,94 (16,73)	-5,09 (6,33)
Finale Visite	54	43,42 (28,98)	50	40,89 (27,26)	36,22 (28,82)	-4,67 (16,05)	-
Gepoolt							
Woche 96	121	39,03 (28,48)	47	30,73 (25,40)	23,88 (18,53)	-6,86 (23,46)	-5,26 (3,22)
Finale Visite	121	39,03 (28,48)	116	37,84 (27,69)	33,52 (29,45)	-4,31 (23,53)	-
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen							
M13-982							
Woche 96	66	4,80 (14,25)	38	4,39 (16,75)	3,95 (11,90)	-0,44 (21,04)	0,66 (2,81)
Finale Visite	66	4,80 (14,25)	65	4,62 (14,28)	6,15 (15,19)	1,54 (19,70)	-
M14-032							
Woche 96	54	7,10 (14,33)	8	2,08 (5,89)	8,33 (12,60)	6,25 (8,63)	6,09 (6,19)
Finale Visite	54	7,10 (14,33)	50	7,00 (14,32)	11,00 (13,72)	4,00 (14,51)	-

Relevante Patienten- population Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
Gepoolt							
Woche 96	120	5,83 (14,28)	46	3,99 (15,39)	4,71 (12,00)	0,72 (19,55)	2,06 (2,53)
Finale Visite	120	5,83 (14,28)	115	5,65 (14,29)	8,26 (14,71)	2,61 (17,60)	-
EORTC QLQ-C30 Schmerzen							
M13-982							
Woche 96	67	17,66 (25,60)	39	14,10 (23,74)	16,67 (26,49)	2,56 (32,57)	3,48 (4,47)
Finale Visite	67	17,66 (25,60)	66	17,68 (25,80)	21,46 (27,54)	3,79 (30,77)	-
M14-032							
Woche 96	54	30,56 (32,17)	8	22,92 (33,26)	18,75 (10,68)	-4,17 (35,36)	-6,02 (7,20)
Finale Visite	54	30,56 (32,17)	50	28,33 (31,27)	23,67 (27,78)	-4,67 (25,43)	-
Gepoolt							
Woche 96	121	23,42 (29,31)	47	15,60 (25,40)	17,02 (24,45)	1,42 (32,75)	1,64 (3,71)
Finale Visite	121	23,42 (29,31)	116	22,27 (28,65)	22,41 (27,55)	0,14 (28,78)	-
EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit							
M13-982							
Woche 96	66	22,73 (25,59)	38	23,68 (25,60)	13,16 (19,82)	-10,53 (26,96)	-6,41 (4,50)
Finale Visite	66	22,73 (25,59)	65	22,56 (25,76)	22,56 (31,79)	0,00 (35,36)	-
M14-032							
Woche 96	54	22,84 (25,76)	8	25,00 (23,57)	16,67 (17,82)	-8,33 (15,43)	1,12 (7,75)
Finale Visite	54	22,84 (25,76)	50	20,00 (21,30)	19,33 (24,36)	-0,67 (22,83)	-
Gepoolt							
Woche 96	120	22,78 (25,56)	46	23,91 (25,01)	13,77 (19,34)	-10,14 (25,21)	-4,05 (3,70)
Finale Visite	120	22,78 (25,56)	115	21,45 (23,85)	21,16 (28,73)	-0,29 (30,43)	-

Relevante Patienten- population Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit							
M13-982							
Woche 96	66	28,28 (33,20)	38	25,44 (33,27)	17,54 (24,18)	-7,89 (27,33)	-6,14 (4,51)
Finale Visite	66	28,28 (33,20)	65	28,21 (33,45)	26,15 (29,16)	-2,05 (26,92)	-
M14-032							
Woche 96	54	34,57 (32,99)	8	25,00 (23,57)	20,83 (24,80)	-4,17 (21,36)	-10,18 (8,01)
Finale Visite	54	34,57 (32,99)	50	33,33 (32,30)	26,67 (27,77)	-6,67 (22,34)	-
Gepoolt							
Woche 96	120	31,11 (33,12)	46	25,36 (31,57)	18,12 (24,04)	-7,25 (26,21)	-6,51 (3,89)
Finale Visite	120	31,11 (33,12)	115	30,43 (32,91)	26,38 (28,44)	-4,06 (25,03)	-
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit							
M13-982							
Woche 96	66	11,62 (23,75)	38	8,77 (21,48)	7,89 (18,07)	-0,88 (18,15)	1,58 (3,80)
Finale Visite	66	11,62 (23,75)	65	11,28 (23,77)	17,95 (30,66)	6,67 (32,38)	-
M14-032							
Woche 96	54	19,75 (25,51)	8	8,33 (23,57)	16,67 (25,20)	8,33 (15,43)	10,31 (7,50)
Finale Visite	54	19,75 (25,51)	50	19,33 (25,28)	13,33 (22,34)	-6,00 (26,68)	-
Gepoolt							
Woche 96	120	15,28 (24,79)	46	8,70 (21,59)	9,42 (19,45)	0,72 (17,90)	2,56 (3,37)
Finale Visite	120	15,28 (24,79)	115	14,78 (24,66)	15,94 (27,34)	1,16 (30,57)	-
EORTC QLQ-C30 Verstopfung							
M13-982							
Woche 96	66	12,63 (23,94)	38	12,28 (25,02)	7,89 (16,32)	-4,39 (17,62)	-3,54 (3,07)
Finale Visite	66	12,63 (23,94)	65	12,82 (24,07)	11,28 (21,47)	-1,54 (27,91)	-

Relevante Patienten- population Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
M14-032							
Woche 96	54	14,20 (21,08)	8	4,17 (11,79)	12,50 (17,25)	8,33 (15,43)	5,50 (6,48)
Finale Visite	54	14,20 (21,08)	50	12,00 (18,76)	17,33 (20,47)	5,33 (22,70)	-
Gepoolt							
Woche 96	120	13,33 (22,62)	46	10,87 (23,36)	8,70 (16,38)	-2,17 (17,78)	-1,39 (2,76)
Finale Visite	120	13,33 (22,62)	115	12,46 (21,84)	13,91 (21,17)	1,45 (25,89)	-
EORTC QLQ-C30 Diarrhö							
M13-982							
Woche 96	65	11,28 (20,65)	38	12,28 (22,49)	16,67 (25,41)	4,39 (30,19)	4,23 (4,36)
Finale Visite	65	11,28 (20,65)	64	11,46 (20,76)	17,19 (22,22)	5,73 (22,66)	-
M14-032							
Woche 96	54	14,81 (25,63)	8	12,50 (24,80)	20,83 (24,80)	8,33 (38,83)	16,11 (9,32)
Finale Visite	54	14,81 (25,63)	50	14,67 (25,34)	25,33 (29,01)	10,67 (30,45)	-
Gepoolt							
Woche 96	119	12,89 (23,01)	46	12,32 (22,62)	17,39 (25,08)	5,07 (31,40)	6,80 (3,99)
Finale Visite	119	12,89 (23,01)	114	12,87 (22,83)	20,76 (25,63)	7,89 (26,35)	-
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Belastung							
M13-982							
Woche 96	66	19,70 (27,41)	38	17,54 (25,39)	14,04 (24,05)	-3,51 (25,46)	-1,84 (3,74)
Finale Visite	66	19,70 (27,41)	65	20,00 (27,51)	14,87 (24,32)	-5,13 (23,74)	-
M14-032							
Woche 96	54	21,60 (29,07)	8	20,83 (24,80)	20,83 (17,25)	0,00 (25,20)	-1,85 (7,33)
Finale Visite	54	21,60 (29,07)	50	20,67 (27,68)	20,00 (31,59)	-0,67 (22,83)	-

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
Gepoolt							
Woche 96	120	20,56 (28,07)	46	18,12 (25,05)	15,22 (22,99)	-2,90 (25,17)	-1,74 (3,35)
Finale Visite	120	20,56 (28,07)	115	20,29 (27,46)	17,10 (27,70)	-3,19 (23,35)	-
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; c: Analyse basiert auf den Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben d: Analyse basiert auf MMRM-Modell mit Visite als Kovariate</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu EORTC QLQ-C30

Symptom „Erschöpfung“

M13-982

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des Symptoms „Erschöpfung“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 6,84 Punkte (Standardabweichung (standard deviation, SD): 24,79) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 4,04 Punkte (SD: 28,02).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Erschöpfung“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 6,94 Punkte (SD: 16,73) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 4,67 Punkte (SD: 16,05).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich des Symptoms „Erschöpfung“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 6,86 Punkte (SD: 23,46) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 4,31 Punkte (SD: 23,53).

Symptom „Übelkeit und Erbrechen“

M13-982

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ zu Woche 96 eine Verbesserung 0,44 Punkte (SD: 21,04) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 1,54 Punkte (SD: 19,70).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 6,25 Punkte (SD: 8,63) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 4,00 Punkte (SD: 14,51).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 0,72 Punkte (SD: 19,55) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 2,61 Punkte (SD: 17,60).

Symptom „Schmerzen“*M13-982*

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des Symptoms „Schmerzen“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 2,56 Punkte (SD: 32,57) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 3,79 Punkte (SD: 30,77).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Schmerzen“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 4,17 Punkte (SD: 35,36) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 4,67 Punkte (SD: 25,43).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich des Symptoms „Schmerzen“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 1,42 Punkte (SD: 32,75) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 0,14 Punkte (SD: 28,78).

Symptom „Atemlosigkeit“*M13-982*

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des Symptoms „Atemlosigkeit“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 10,53 Punkte (SD: 26,96) erreicht. Bis zur finalen Visite änderte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 0,00 Punkte (SD: 35,36).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Atemlosigkeit“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 8,33 Punkte (SD: 15,43) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 0,67 Punkte (SD: 22,83).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich des Symptoms „Atemlosigkeit“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 10,14 Punkte (SD: 25,21) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 0,29 Punkte (SD: 30,43).

Symptom „Schlaflosigkeit“*M13-982*

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 7,89 Punkte (SD: 27,33) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 2,05 Punkte (SD: 26,92).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 4,17 Punkte (SD: 21,36) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 6,67 Punkte (SD: 22,34).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 7,25 Punkte (SD: 26,21) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 4,06 Punkte (SD: 25,03).

Symptom „Appetitlosigkeit“*M13-982*

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ Woche 96 eine Verbesserung um 0,88 Punkte (SD: 18,15) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 6,67 Punkte (SD: 32,38).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 8,33 Punkte (SD: 15,43) beobachtet. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 6,00 Punkte (SD: 26,68).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 0,72 Punkte (SD: 17,90) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 1,16 Punkte (SD: 30,57).

Symptom „Verstopfung“*M13-982*

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des Symptoms „Verstopfung“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 4,39 Punkte (SD: 17,62) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 1,54 Punkte (SD: 27,91).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Verstopfung“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 8,33 Punkte (SD: 15,43) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 5,33 Punkte (SD: 22,70).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich des Symptoms „Verstopfung“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 2,17 Punkte (SD: 17,78) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 1,45 Punkte (SD: 25,89).

Symptom „Diarrhö“*M13-982*

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des Symptoms „Diarrhö“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 4,39 Punkte (SD: 30,19) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 5,73 Punkte (SD: 22,66).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Diarrhö“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 8,33 Punkte (SD: 38,83) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 10,67 Punkte (SD: 30,45).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich des Symptoms „Diarrhö“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 5,07 Punkte (SD: 31,40) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 7,89 Punkte (SD: 26,35).

Symptom „Finanzielle Belastung“*M13-982*

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 3,51 Punkte (SD: 25,46) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 5,13 Punkte (SD: 23,74).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ zu Woche 96 keine Veränderung (0,00 Punkte (SD: 25,20)) beobachtet. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 0,67 Punkte (SD: 22,83).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 2,90 Punkte (SD: 25,17) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 3,19 Punkte (SD: 23,35).

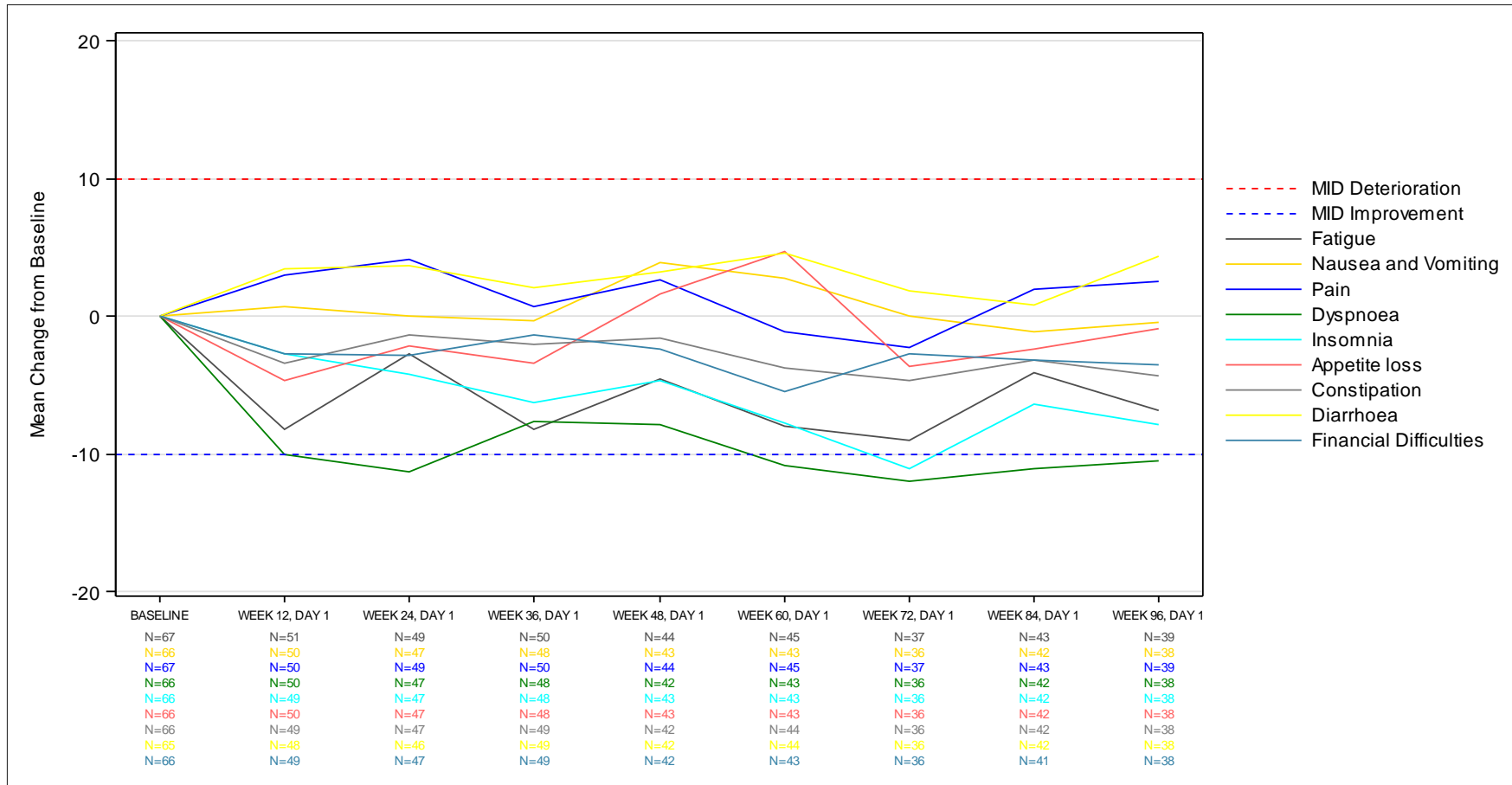


Abbildung 32: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M13-982 (Teilpopulation I)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

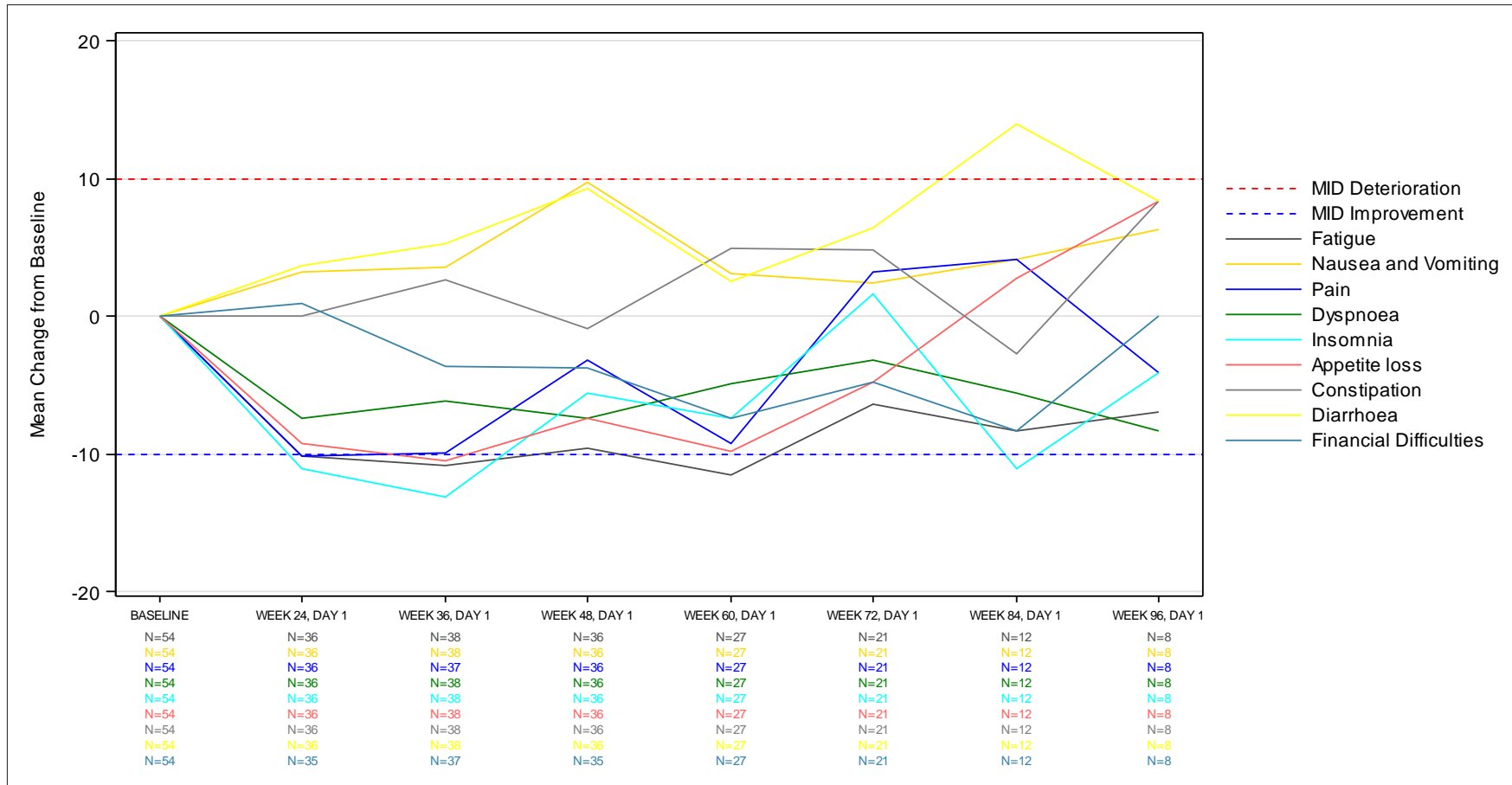


Abbildung 33: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation I)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

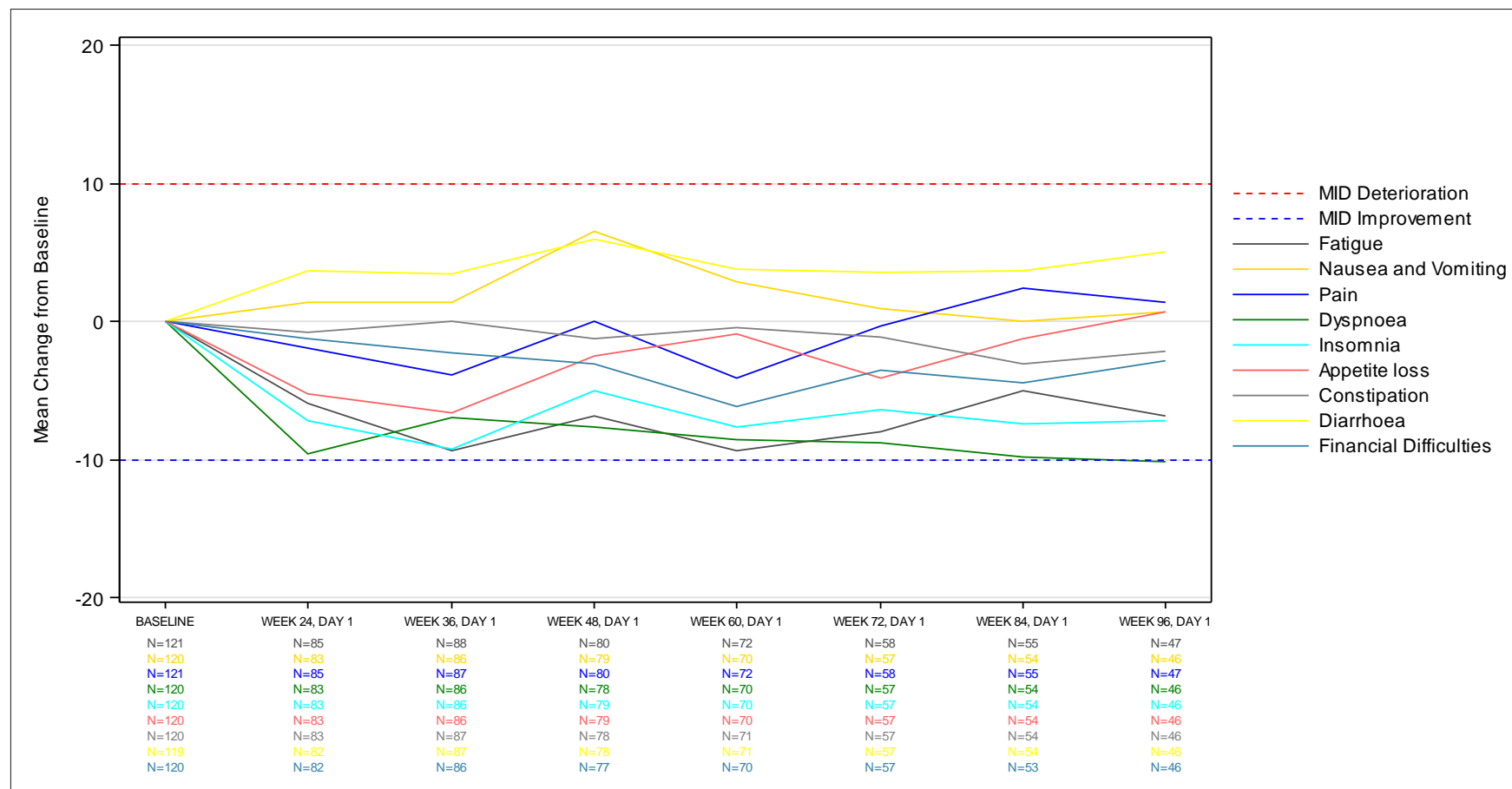


Abbildung 34: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus den gepoolten Daten (Teilpopulation I)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Mittlere Veränderung zu Baseline und MMRM-Analyse für Woche 96) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
Teilpopulation II							
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung							
M14-032							
Woche 96	14	42,46 (32,73)	4	33,33 (32,71)	16,67 (19,25)	-16,67 (37,95)	-18,40 (14,05)
Finale Visite	14	42,46 (32,73)	13	38,03 (29,38)	22,22 (24,43)	-15,81 (35,13)	-
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen							
M14-032							
Woche 96	14	8,33 (16,98)	4	12,50 (25,00)	0,00 (0,00)	-12,50 (25,00)	-5,85 (6,37)
Finale Visite	14	8,33 (16,98)	13	6,41 (16,01)	3,85 (7,31)	-2,56 (11,48)	-
EORTC QLQ-C30 Schmerzen							
M14-032							
Woche 96	14	17,86 (28,09)	4	16,67 (19,25)	4,17 (8,33)	-12,50 (15,96)	-12,08 (9,07)
Finale Visite	14	17,86 (28,09)	13	11,54 (15,79)	7,69 (12,94)	-3,85 (18,20)	-
EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit							
M14-032							
Woche 96	14	19,05 (31,25)	4	0,00 (0,00)	8,33 (16,67)	8,33 (16,67)	4,05 (15,97)
Finale Visite	14	19,05 (31,25)	13	17,95 (32,25)	12,82 (21,68)	-5,13 (38,12)	-
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit							
M14-032							
Woche 96	14	42,86 (27,51)	4	25,00 (16,67)	16,67 (19,25)	-8,33 (16,67)	-14,30 (13,47)
Finale Visite	14	42,86 (27,51)	13	38,46 (22,96)	17,95 (22,01)	-20,51 (32,03)	-

Relevante Patienten- population Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit							
M14-032							
Woche 96	14	23,81 (27,51)	4	16,67 (33,33)	0,00 (0,00)	-16,67 (33,33)	-14,58 (11,06)
Finale Visite	14	23,81 (27,51)	13	20,51 (25,60)	10,26 (21,01)	-10,26 (25,04)	-
EORTC QLQ-C30 Verstopfung							
M14-032							
Woche 96	14	21,43 (30,96)	4	16,67 (19,25)	0,00 (0,00)	-16,67 (19,25)	-13,26 (12,50)
Finale Visite	14	21,43 (30,96)	13	15,38 (22,01)	12,82 (21,68)	-2,56 (28,74)	-
EORTC QLQ-C30 Diarrhö							
M14-032							
Woche 96	14	11,90 (28,06)	4	8,33 (16,67)	0,00 (0,00)	-8,33 (16,67)	-4,72 (12,64)
Finale Visite	14	11,90 (28,06)	13	5,13 (12,52)	17,95 (29,24)	12,82 (32,03)	-
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Belastung							
M14-032							
Woche 96	14	16,67 (28,50)	4	8,33 (16,67)	0,00 (0,00)	-8,33 (16,67)	-4,91 (8,95)
Finale Visite	14	16,67 (28,50)	13	15,38 (29,24)	12,82 (25,60)	-2,56 (21,35)	-
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben;</p> <p>b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben;</p> <p>c: Analyse basiert auf den Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben</p> <p>d: Analyse basiert auf MMRM-Modell mit Visite als Kovariate</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu EORTC QLQ-C30***Symptom „Erschöpfung“****M14-032*

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Erschöpfung“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 16,67 Punkte (SD: 37,95) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 15,81 Punkte (SD: 35,13).

Symptom „Übelkeit und Erbrechen“*M14-032*

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 12,50 Punkte (SD: 25,00) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 2,56 Punkte (SD: 11,48).

Symptom „Schmerzen“*M14-032*

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Schmerzen“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 12,50 Punkte (SD: 15,96) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 3,85 Punkte (SD: 18,20).

Symptom „Atemlosigkeit“*M14-032*

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Atemlosigkeit“ zu Woche 96 eine Verschlechterung um 8,33 Punkte (SD: 16,67) beobachtet. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 5,13 Punkte (SD: 38,12).

Symptom „Schlaflosigkeit“*M14-032*

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 8,33 Punkte (SD: 16,67) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 20,51 Punkte (SD: 32,03).

Symptom „Appetitlosigkeit“*M14-032*

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 16,67 Punkte (SD: 33,33) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 10,26 Punkte (SD: 25,04).

Symptom „Verstopfung“*M14-032*

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Verstopfung“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 16,67 Punkte (SD: 19,25) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 2,56 Punkte (SD: 28,74).

Symptom „Diarrhö“*M14-032*

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Diarrhö“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 8,33 Punkte (SD: 16,67) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 12,82 Punkte (SD: 32,03).

Symptom „Finanzielle Belastung“*M14-032*

In der Studie M14-032 wurde bezüglich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ zu Woche 96 eine Verbesserung um 8,33 Punkte (SD: 16,67) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 2,56 Punkte (SD: 21,35).

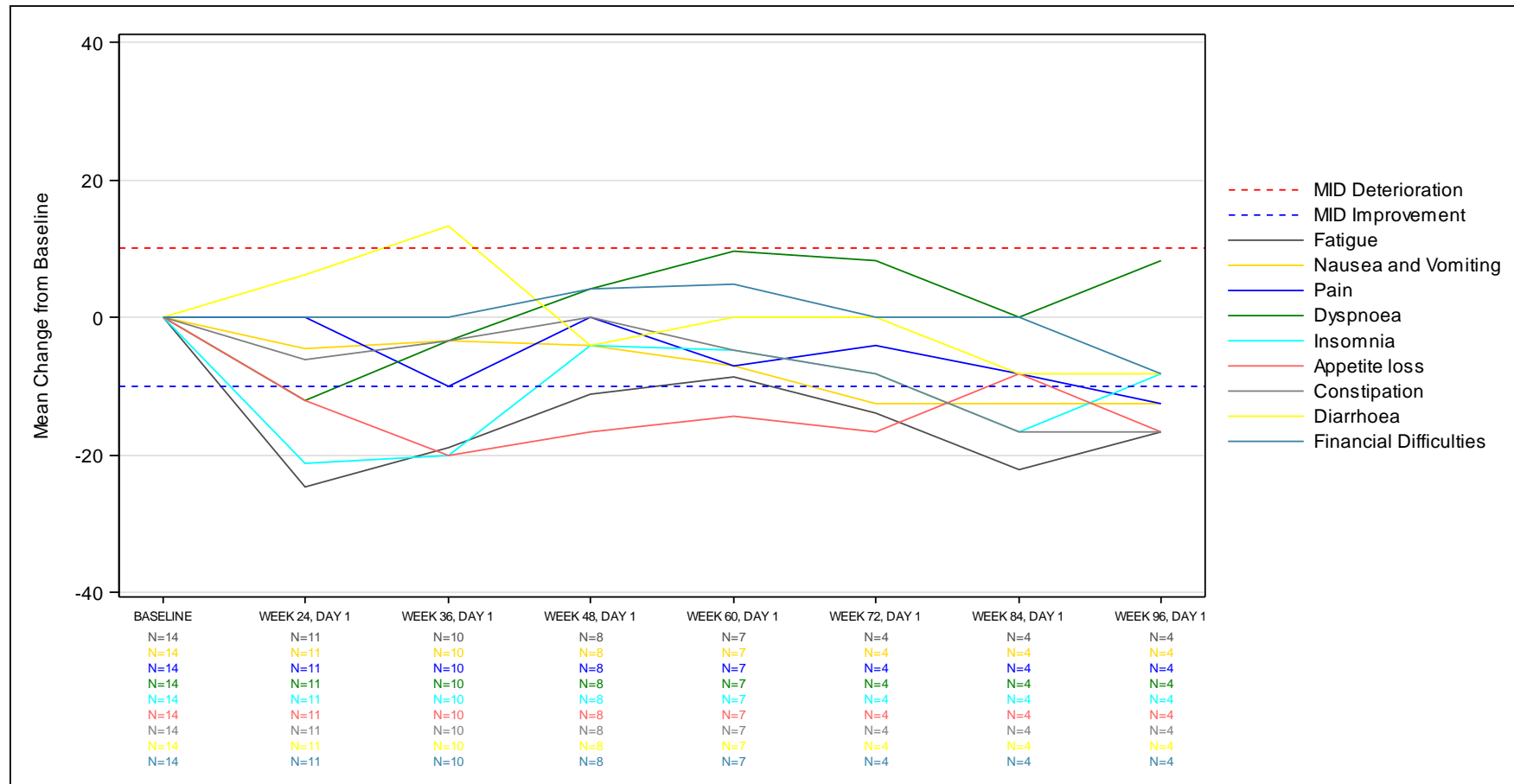


Abbildung 35: Verlauf der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation II)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-116: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	36/67 (53,7)
M14-032	19/54 (35,2)
Gepoolt	55/121 (45,5)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,9 [2,6; 5,3]
M14-032	9,7 [5,4; 15,5]
Gepoolt	5,3 [3,0; 8,1]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	12,5 [5,3; NB]
M14-032	19,1 [13,4; NB]
Gepoolt	16,2 [11,0; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Erschöpfung“ lag in der Studie M13-982 bei 53,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 12,5 Monate (95 %-KI: [5,3; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Erschöpfung“ lag in der Studie M14-032 bei 35,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 19,1 Monate (95 %-KI: [13,4; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Erschöpfung“ lag für die gepoolten Daten bei 45,5 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 16,2 Monate (95 %-KI: [11,0; NB]).

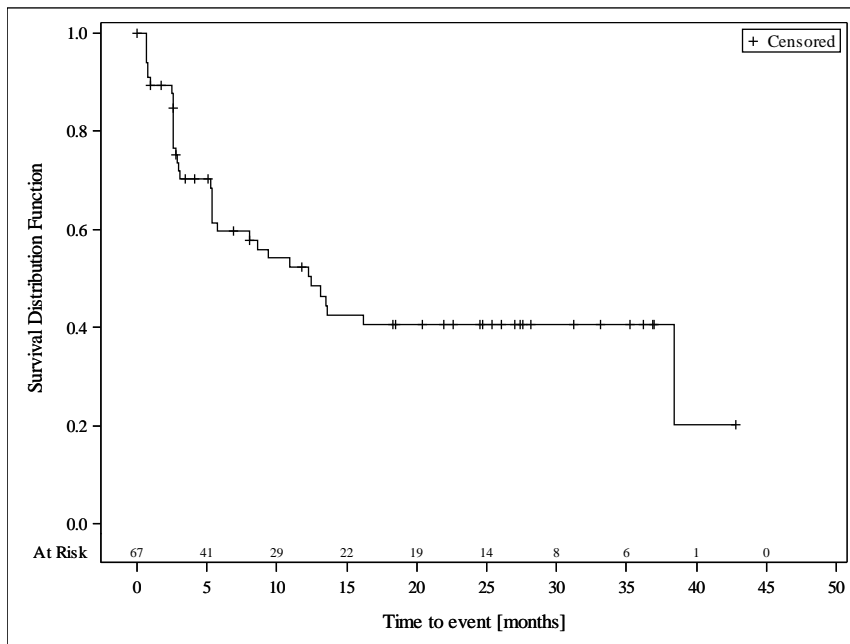


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

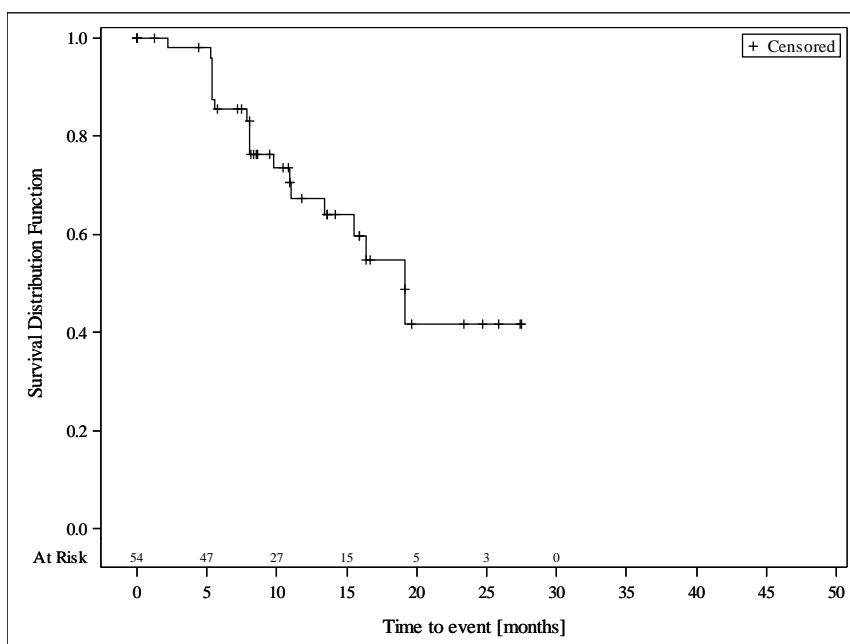


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

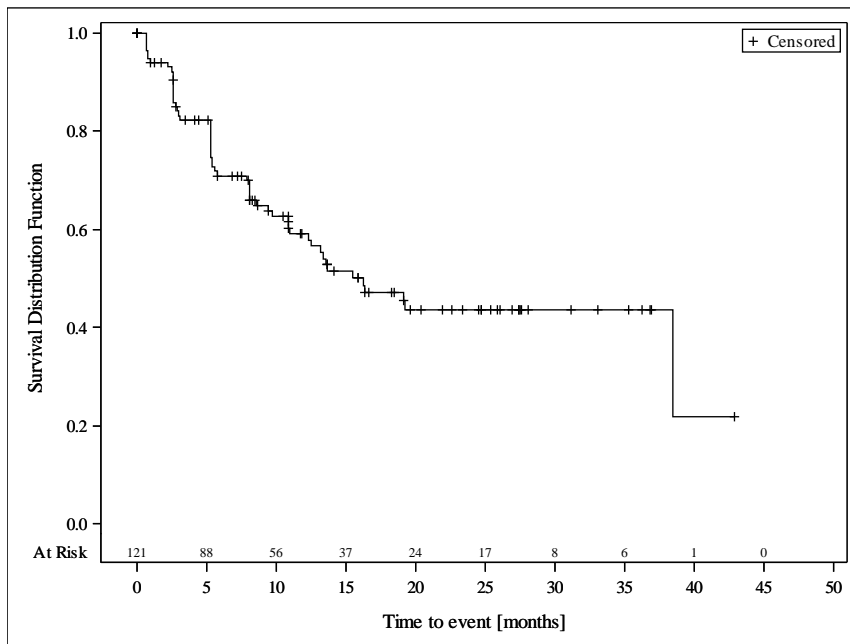


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-117: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	8,4 [2,4; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [8,4; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Erschöpfung“ lag in der Studie M14-032 bei 28,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,4; NB]).

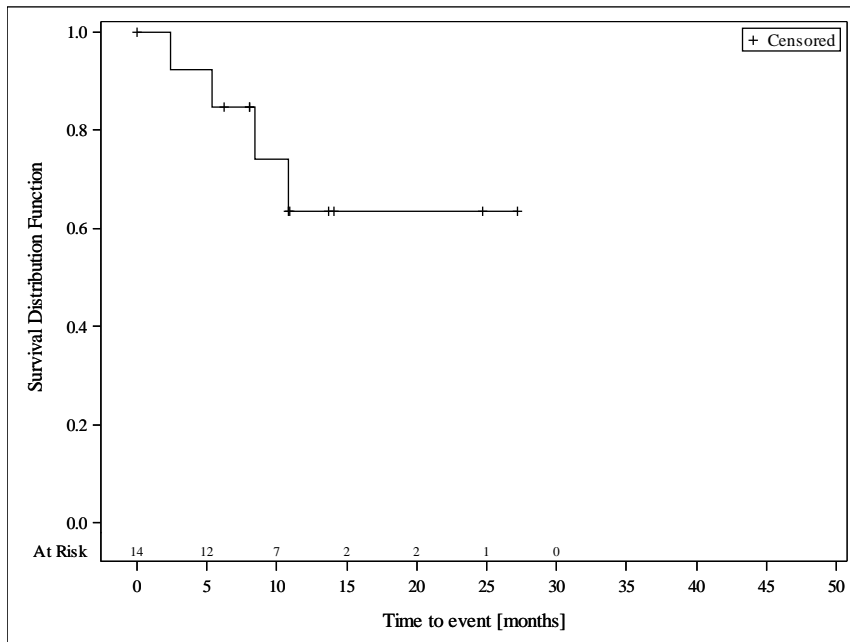


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-118: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	42/67 (62,7)
M14-032	33/54 (61,1)
Gepoolt	75/121 (62,0)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,6 [2,5; 2,7]
M14-032	5,4 [5,3; 5,4]
Gepoolt	4,2 [2,6; 5,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	8,1 [2,8; 16,4]
M14-032	8,2 [5,4; 11,1]
Gepoolt	8,1 [5,4; 10,9]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Erschöpfung“ lag in der Studie M13-982 bei 62,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 8,1 Monate (95 %-KI: [2,8; 16,4]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Erschöpfung“ lag in der Studie M14-032 bei 61,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 8,2 Monate (95 %-KI: [5,4; 11,1]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Erschöpfung“ lag für die gepoolten Daten bei 62,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 8,1 Monate (95 %-KI: [5,4; 10,9]).

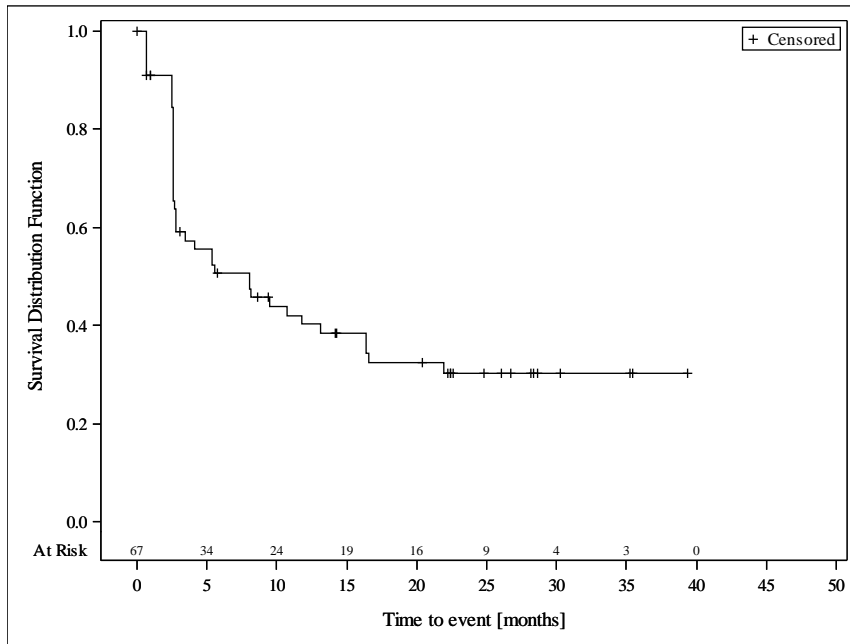


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

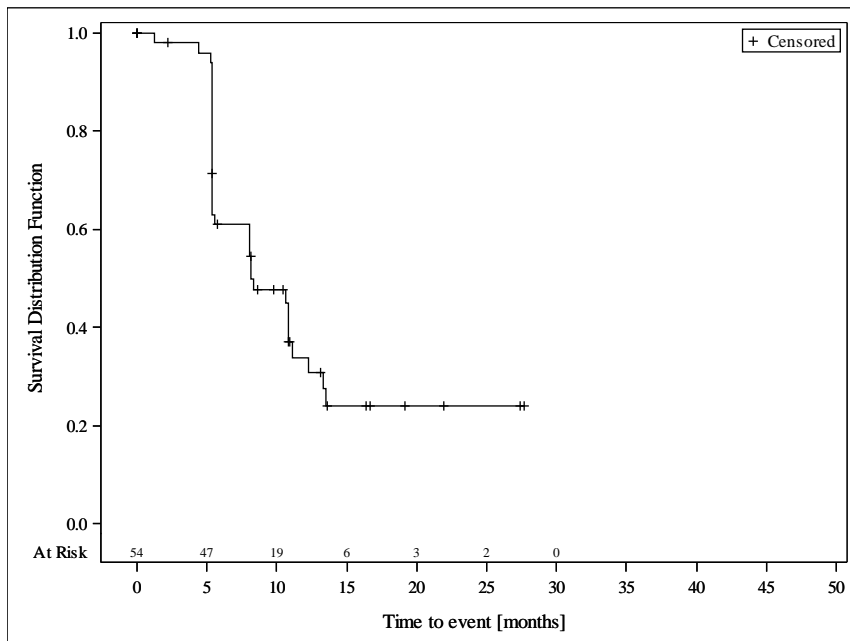


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

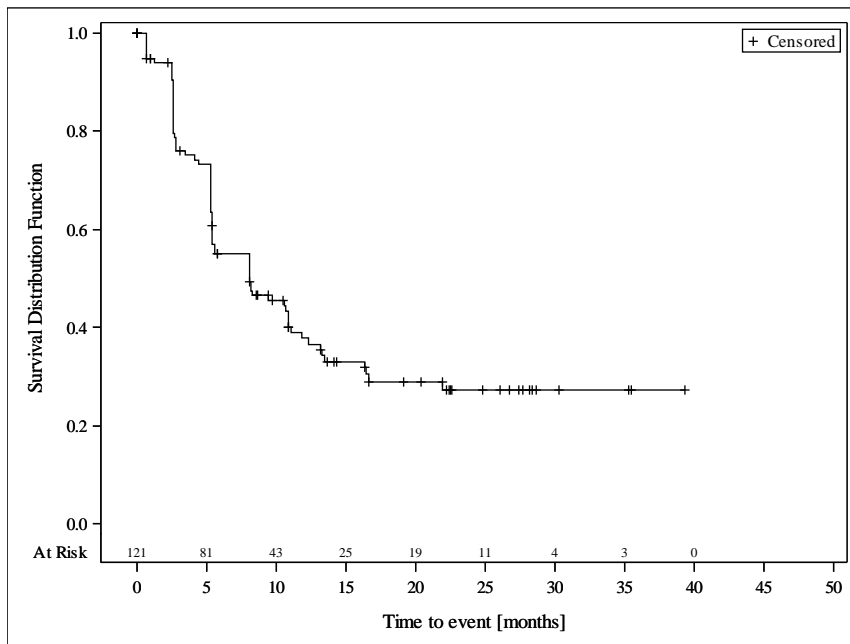


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-119: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	10/14 (71,4)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,2; 5,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,3; 5,6]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Erschöpfung“ lag in der Studie M14-032 bei 71,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 5,3 Monate (95 %-KI: [5,3; 5,6]).

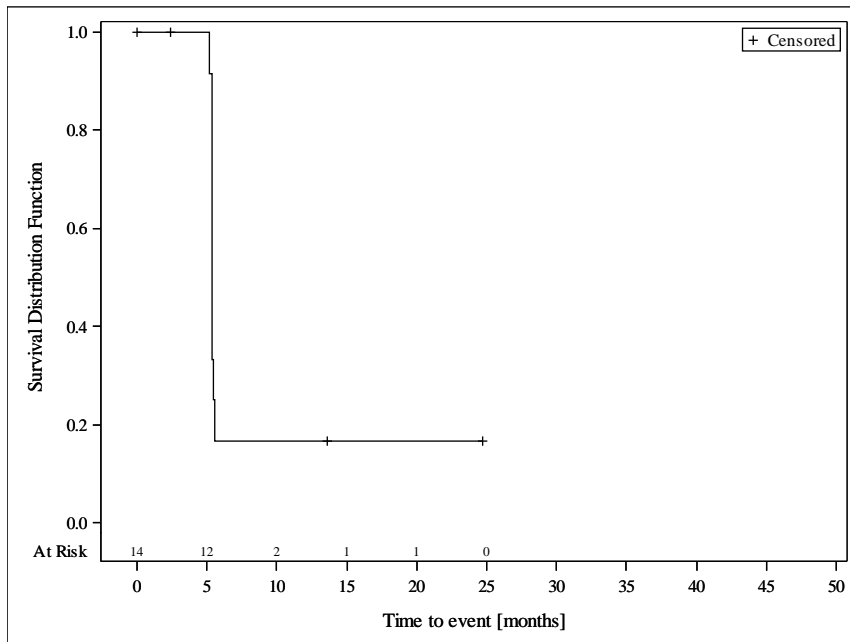


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-120: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	29/66 (43,9)
M14-032	25/54 (46,3)
Gepoolt	54/120 (45,0)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,5 [2,8; 8,6]
M14-032	8,1 [5,4; 10,6]
Gepoolt	6,9 [5,3; 8,6]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	16,6 [10,9; 38,4]
M14-032	10,9 [10,5; NB]
Gepoolt	13,7 [10,9; 38,4]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ lag in der Studie M13-982 bei 43,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 16,6 Monate (95 %-KI: [10,9; 38,4]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ lag in der Studie M14-032 bei 46,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 10,9 Monate (95 %-KI: [10,5; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ lag für die gepoolten Daten bei 45,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 13,7 Monate (95 %-KI: [10,9; 38,4]).

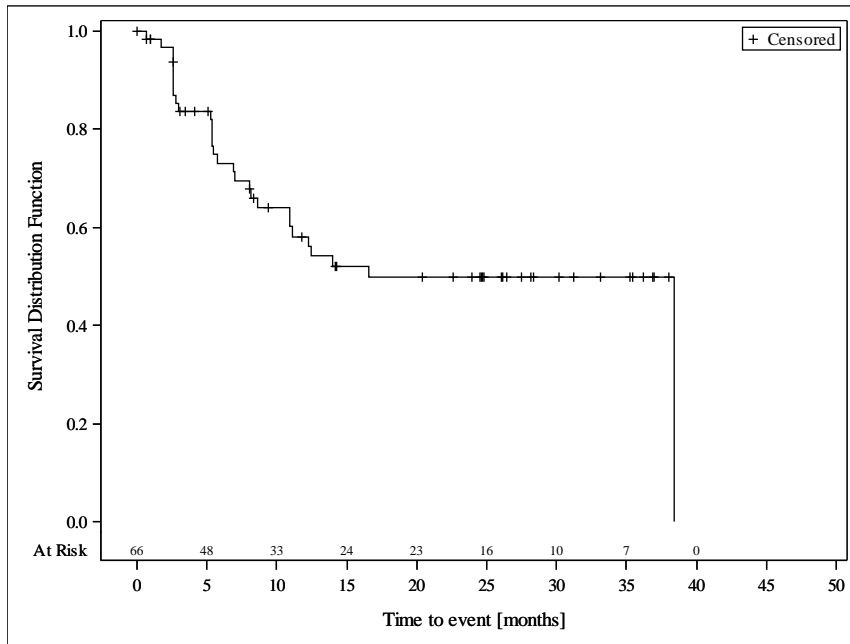


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

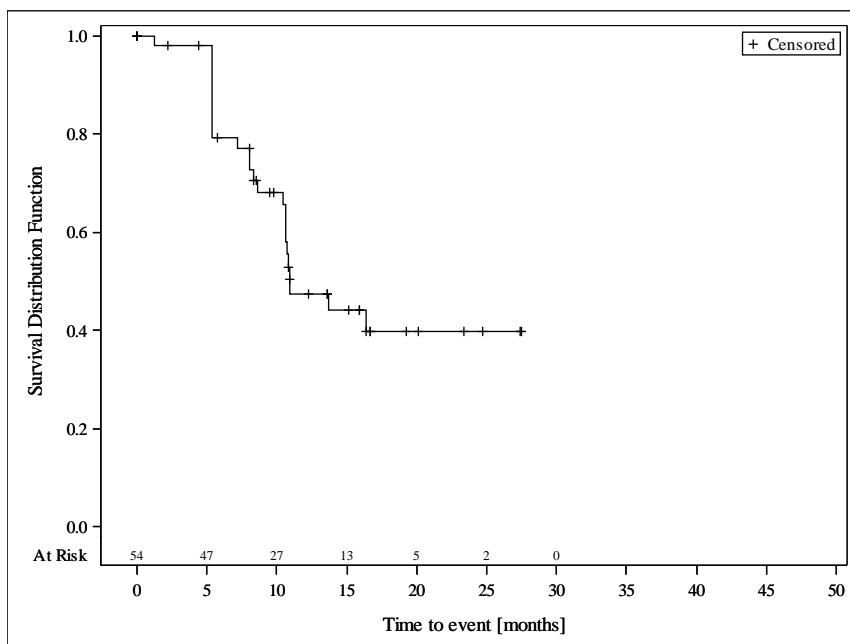


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

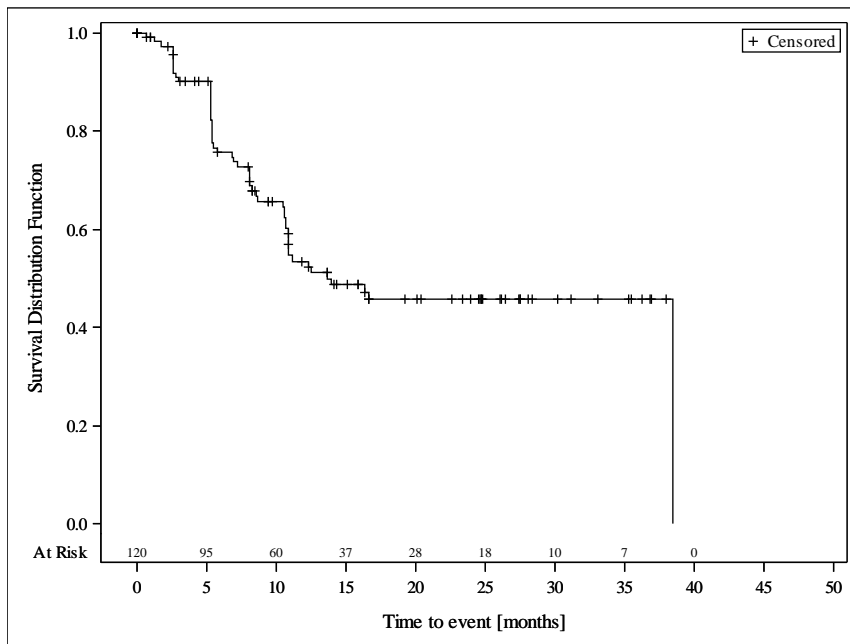


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-121: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	10,9 [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [8,4; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ lag in der Studie M14-032 bei 21,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,4; NB]).

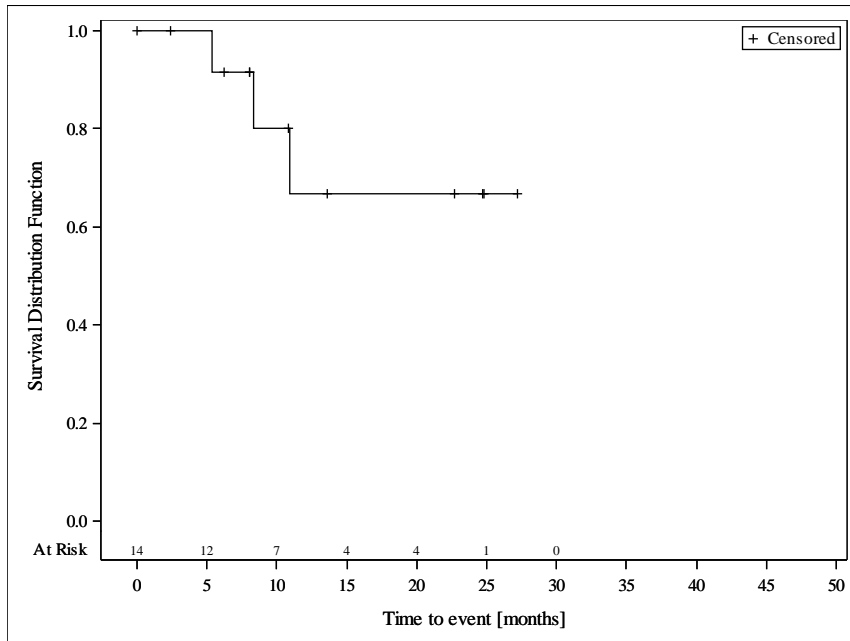


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-122: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	9/66 (13,6)
M14-032	8/54 (14,8)
Gepoolt	17/120 (14,2)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [5,3; NB]
M14-032	NB [5,4; NB]
Gepoolt	NB [NB; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [NB; NB]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	NB [NB; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ lag in der Studie M13-982 bei 13,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ lag in der Studie M14-032 bei 14,8 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ lag für die gepoolten Daten bei 14,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

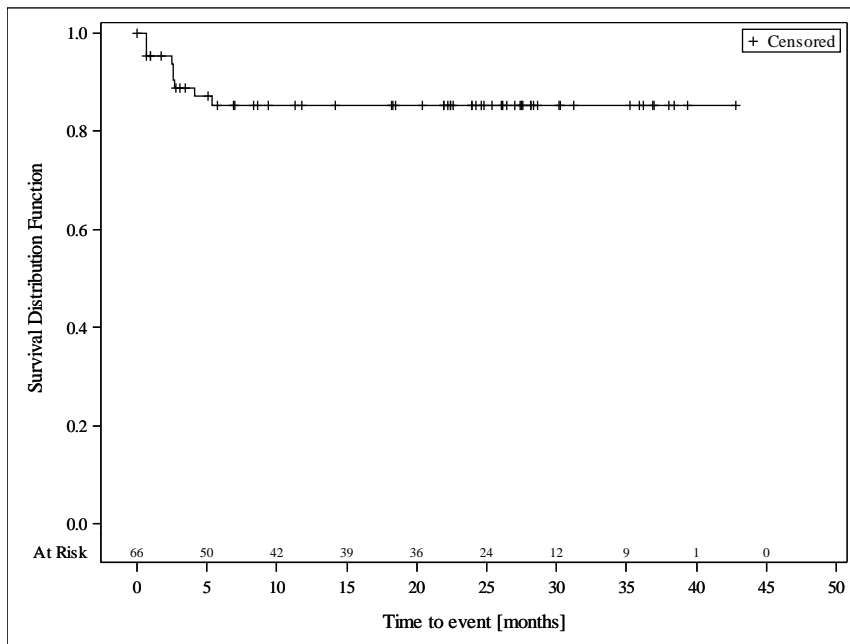


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

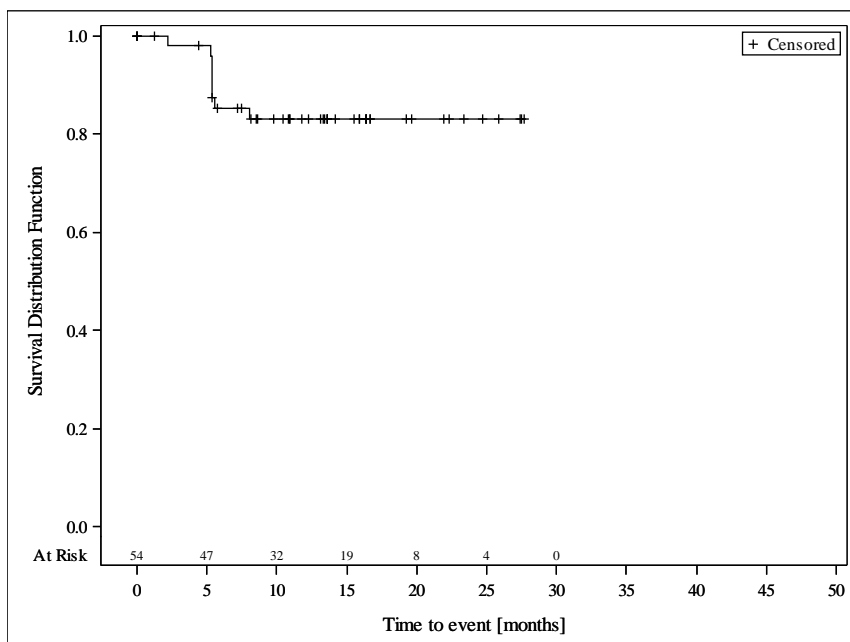


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

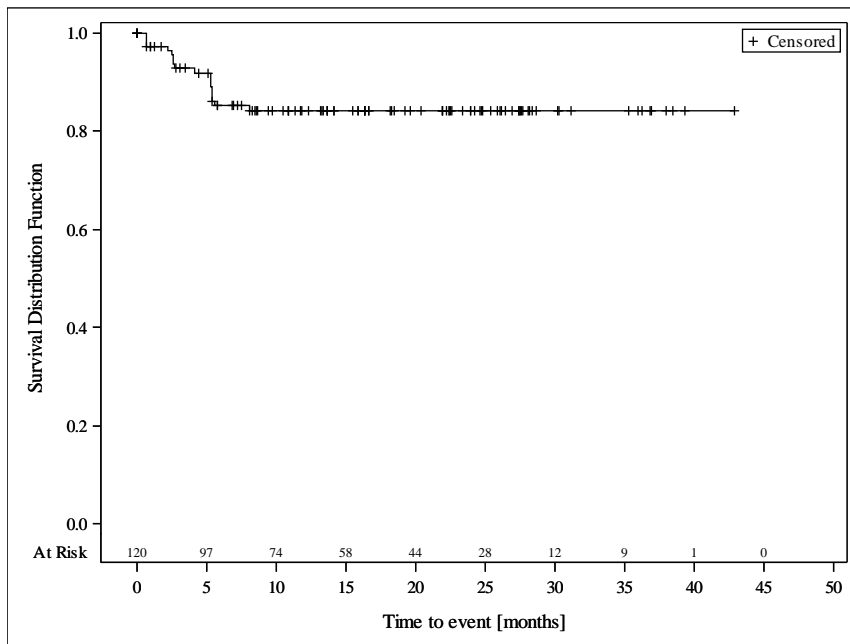


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-123: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	2/14 (14,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Übelkeit und Erbrechen“ lag in der Studie M14-032 bei 14,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,3; NB]).

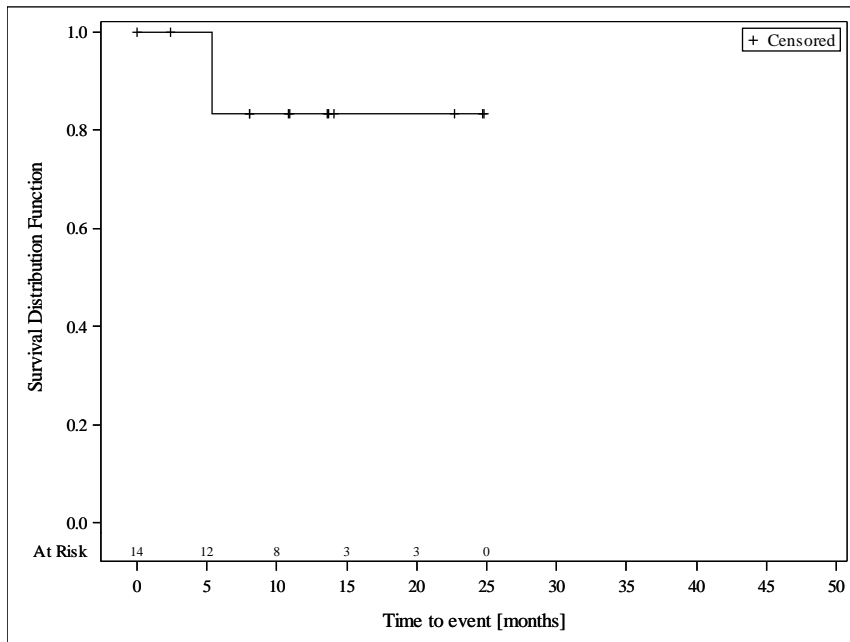


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-124: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	37/67 (55,2)
M14-032	15/54 (27,8)
Gepoolt	52/121 (43,0)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	3,0 [2,6; 5,3]
M14-032	10,9 [5,4; 16,4]
Gepoolt	5,3 [5,3; 8,1]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	8,6 [5,3; 30,3]
M14-032	NB [13,6; NB]
Gepoolt	16,4 [10,9; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schmerzen“ lag in der Studie M13-982 bei 55,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 8,6 Monate (95 %-KI: [5,3; 30,3]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schmerzen“ lag in der Studie M14-032 bei 27,8 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [13,6; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schmerzen“ lag für die gepoolten Daten bei 43,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 16,4 Monate (95 %-KI: [10,9; NB]).

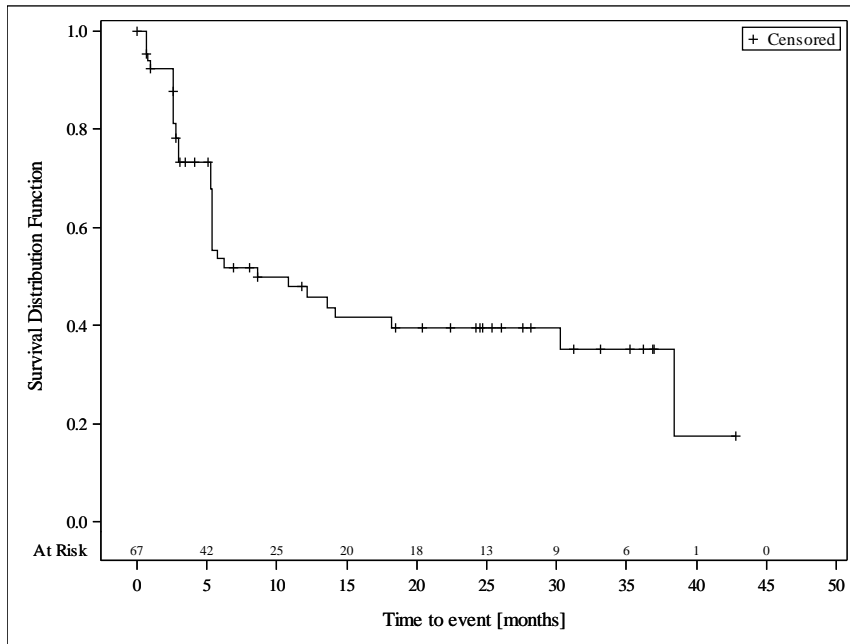


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

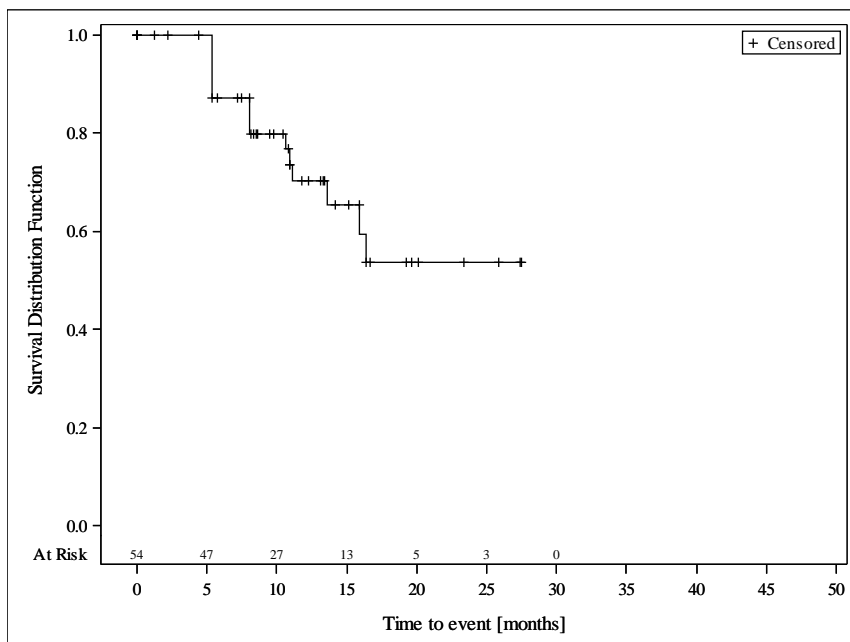


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

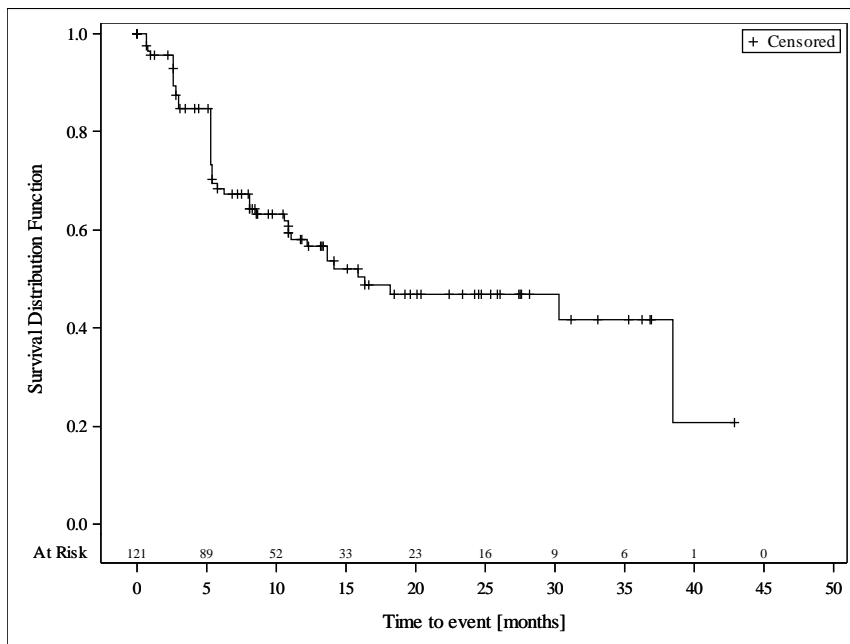


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-125: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	16,4 [5,3; 27,2]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	27,2 [5,3; 27,2]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schmerzen“ lag in der Studie M14-032 bei 28,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 27,2 Monate (95 %-KI: [5,3; 27,2]).

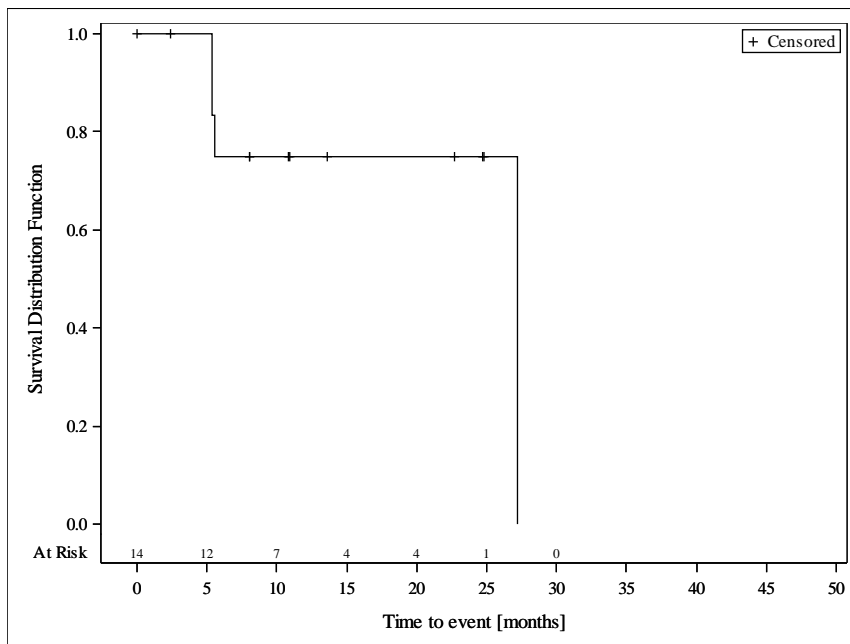


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für

Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-126: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	23/67 (34,3)
M14-032	21/54 (38,9)
Gepoolt	44/121 (36,4)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,3 [2,6; 10,9]
M14-032	5,4 [5,3; 8,2]
Gepoolt	5,4 [5,3; 8,1]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [36,0; NB]
M14-032	NB [8,1; NB]
Gepoolt	36,0 [10,9; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schmerzen“ lag in der Studie M13-982 bei 34,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [36,0; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schmerzen“ lag in der Studie M14-032 bei 38,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,1; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schmerzen“ lag für die gepoolten Daten bei 36,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 36,0 Monate (95 %-KI: [10,9; NB]).

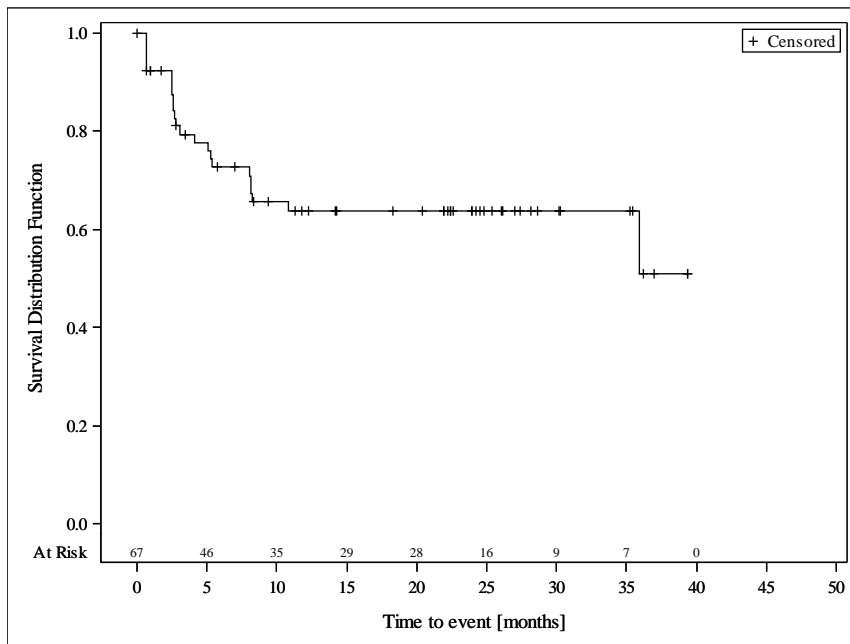


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

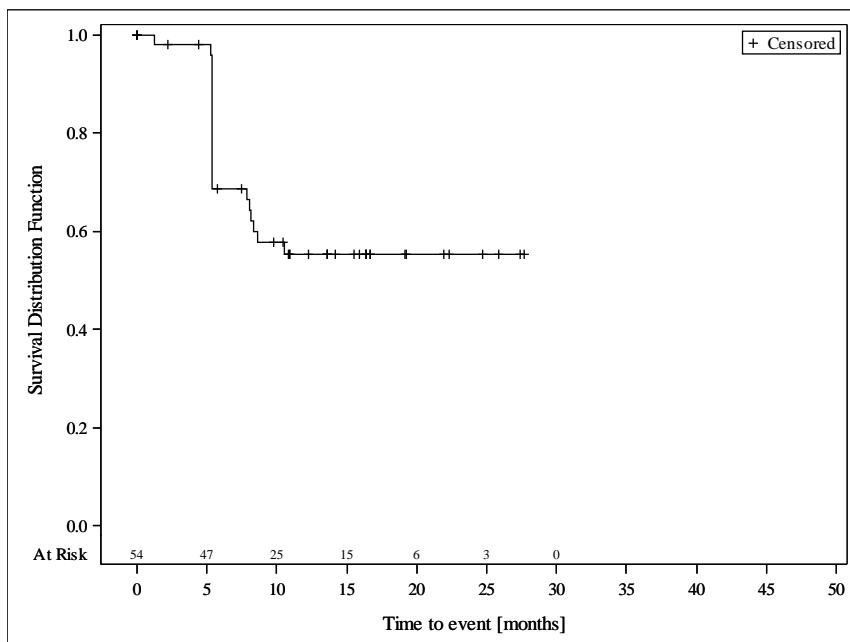


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

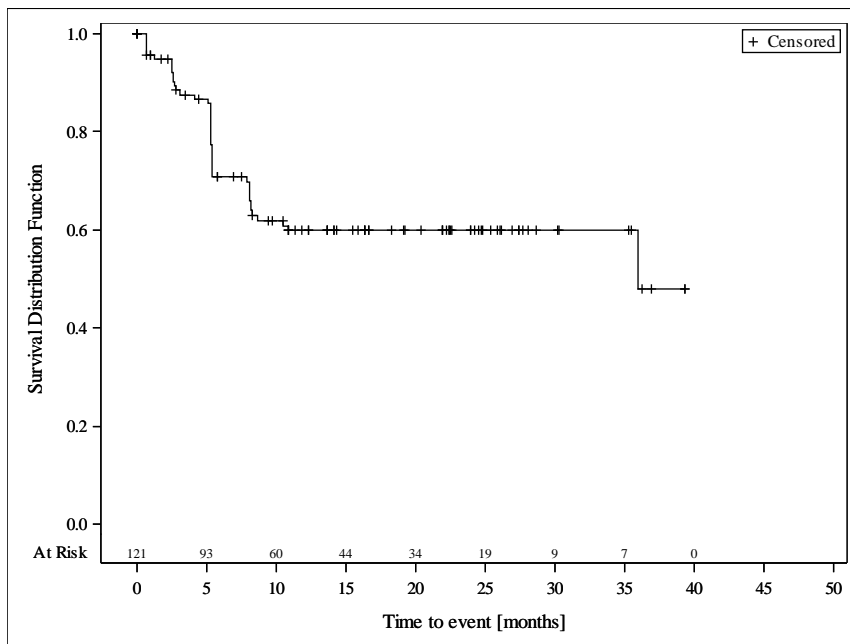


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-127: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	6,9 [5,2; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schmerzen“ lag in der Studie M14-032 bei 28,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,3; NB]).

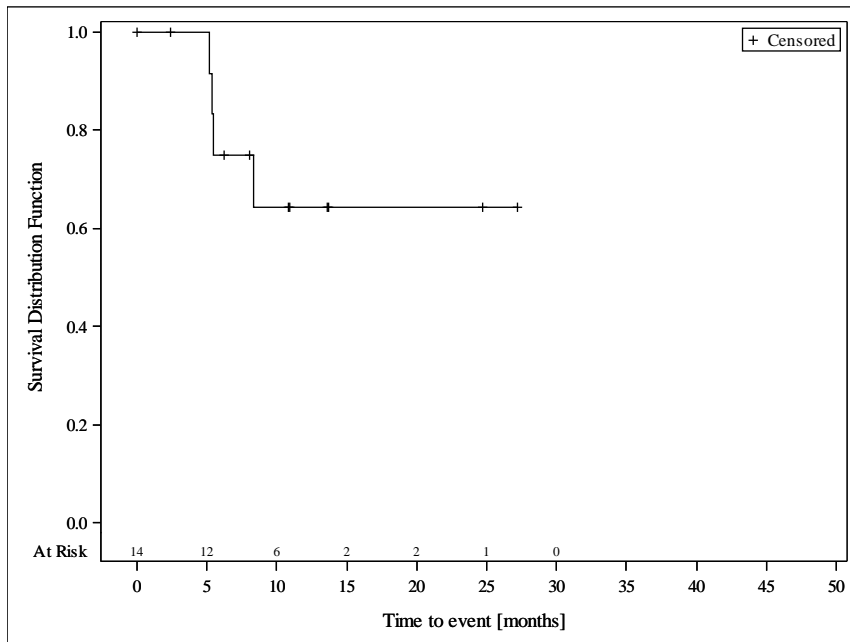


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-128: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	23/66 (34,8)
M14-032	12/54 (22,2)
Gepoolt	35/120 (29,2)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	8,6 [4,2; 19,4]
M14-032	15,9 [10,6; NB]
Gepoolt	11,3 [6,9; 19,2]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [19,4; NB]
M14-032	NB [16,4; NB]
Gepoolt	NB [24,6; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Atemlosigkeit“ lag in der Studie M13-982 bei 34,8 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [19,4; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Atemlosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 22,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [16,4; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Atemlosigkeit“ lag für die gepoolten Daten bei 29,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [24,6; NB]).

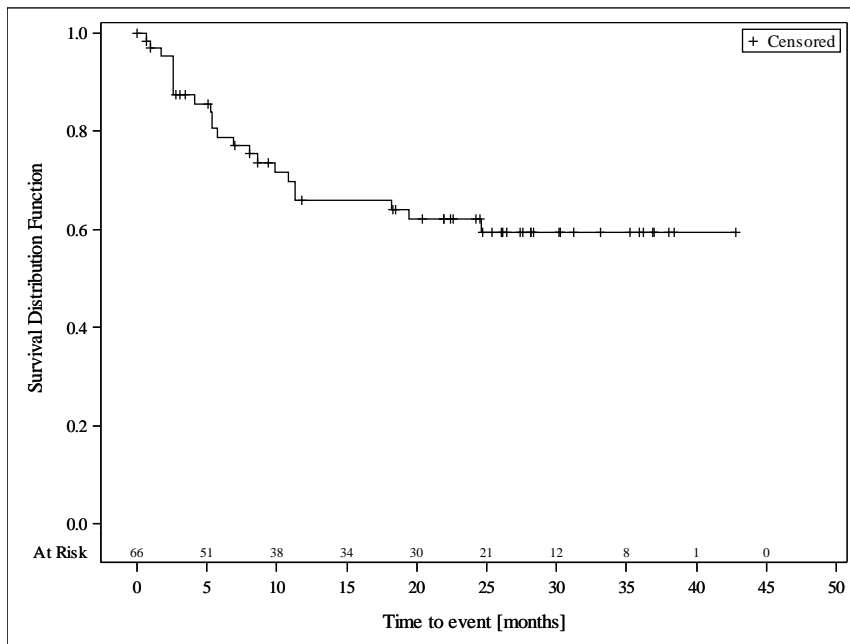


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

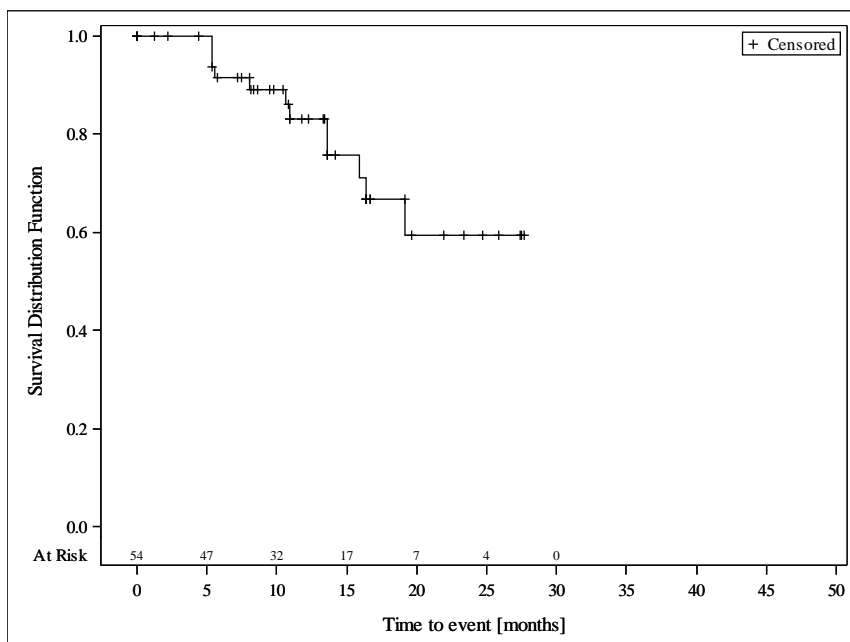


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

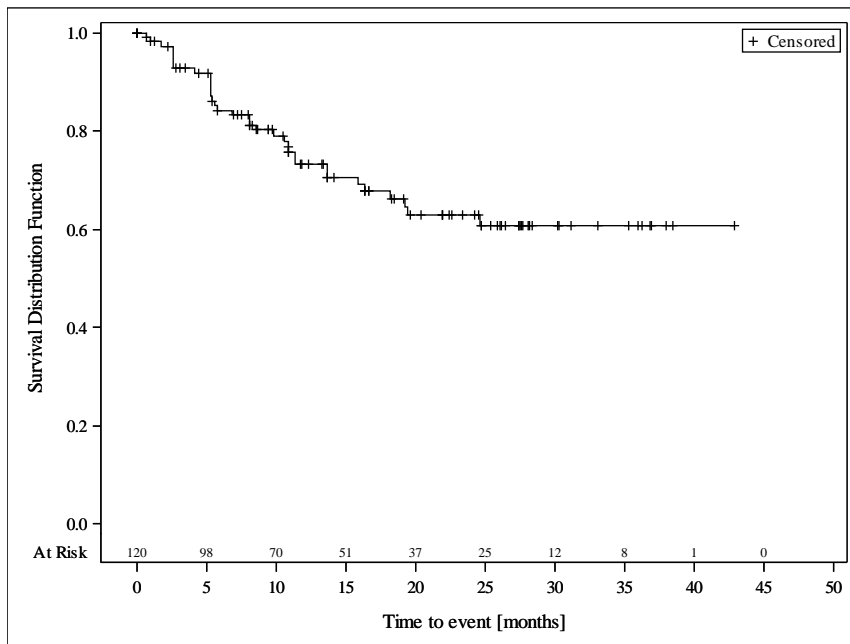


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-129: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	8,4 [2,4; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [8,1; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Atemlosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 28,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,1; NB]).

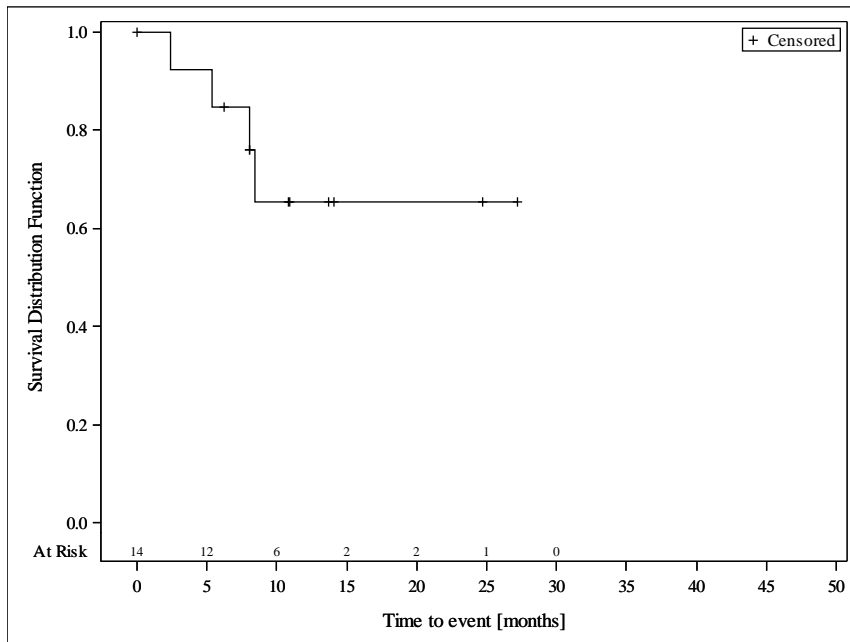


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-130: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	24/66 (36,4)
M14-032	21/54 (38,9)
Gepoolt	45/120 (37,5)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,6 [2,5; 5,4]
M14-032	8,1 [5,4; 10,6]
Gepoolt	5,4 [2,6; 8,1]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [8,1; NB]
M14-032	NB [9,7; NB]
Gepoolt	NB [10,9; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Atemlosigkeit“ lag in der Studie M13-982 bei 36,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,1; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Atemlosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 38,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [9,7; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Atemlosigkeit“ lag für die gepoolten Daten bei 37,5 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [10,9; NB]).

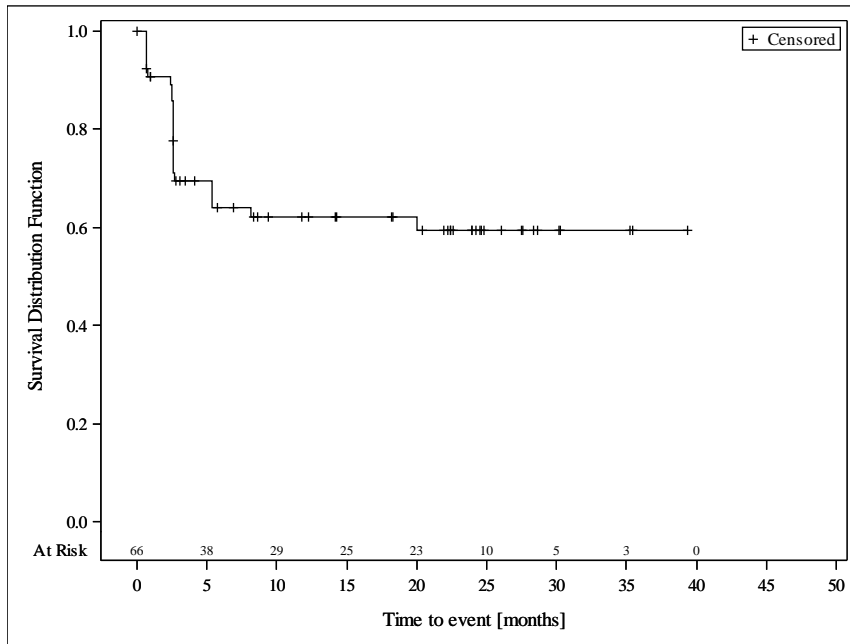


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

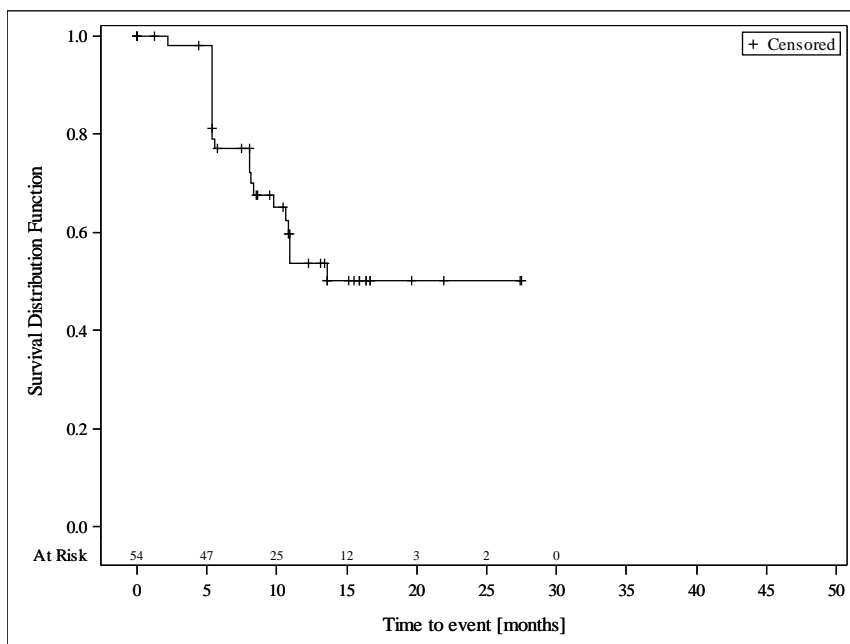


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

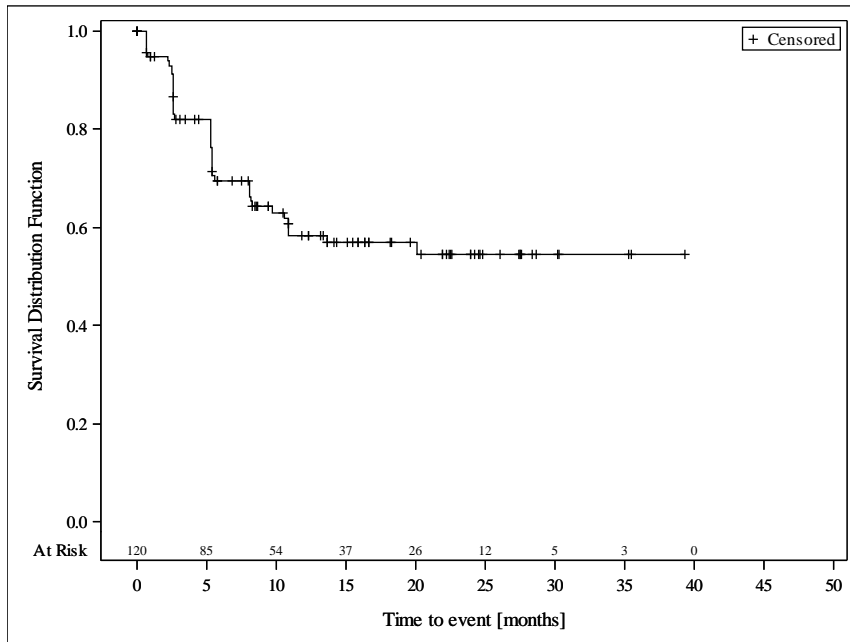


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-131: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	8,3 [5,2; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Atemlosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 28,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,3; NB]).

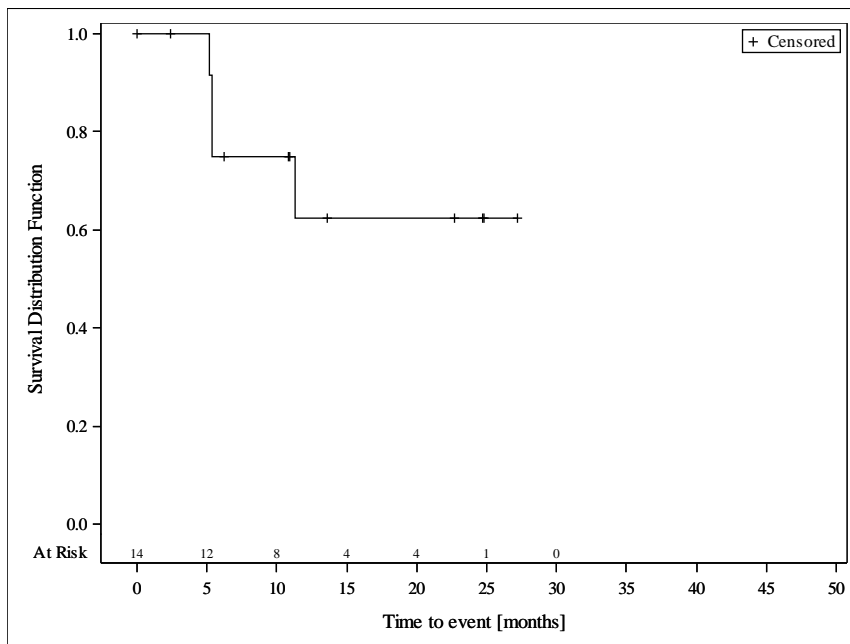


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-132: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	31/66 (47,0)
M14-032	12/54 (22,2)
Gepoolt	43/120 (35,8)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,8 [3,0; 10,9]
M14-032	10,8 [8,1; NB]
Gepoolt	9,0 [5,4; 10,9]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	19,3 [10,9; NB]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	33,1 [16,4; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ lag in der Studie M13-982 bei 47,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 19,3 Monate (95 %-KI: [10,9; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 22,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht.

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ lag für die gepoolten Daten bei 35,8 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 33,1 Monate (95 %-KI: [16,4; NB]).

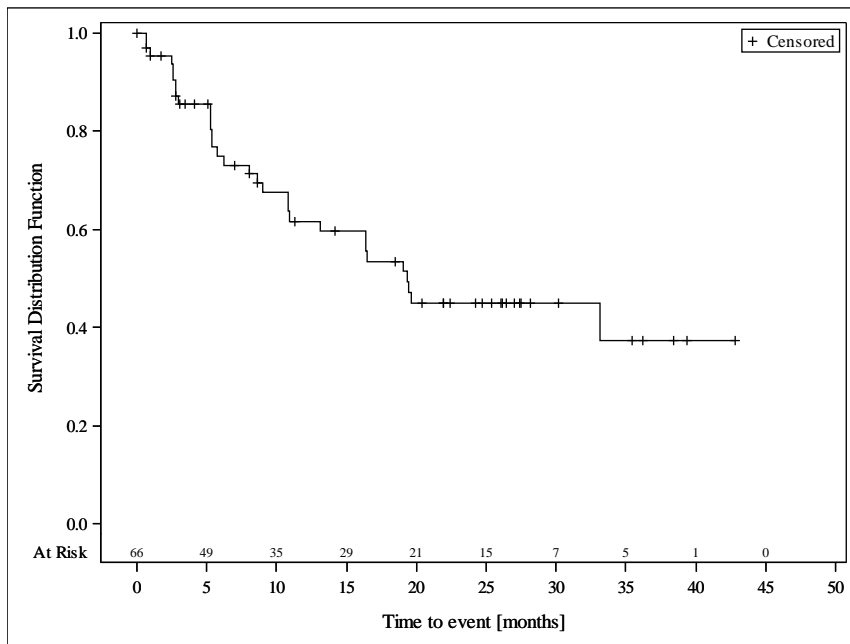


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

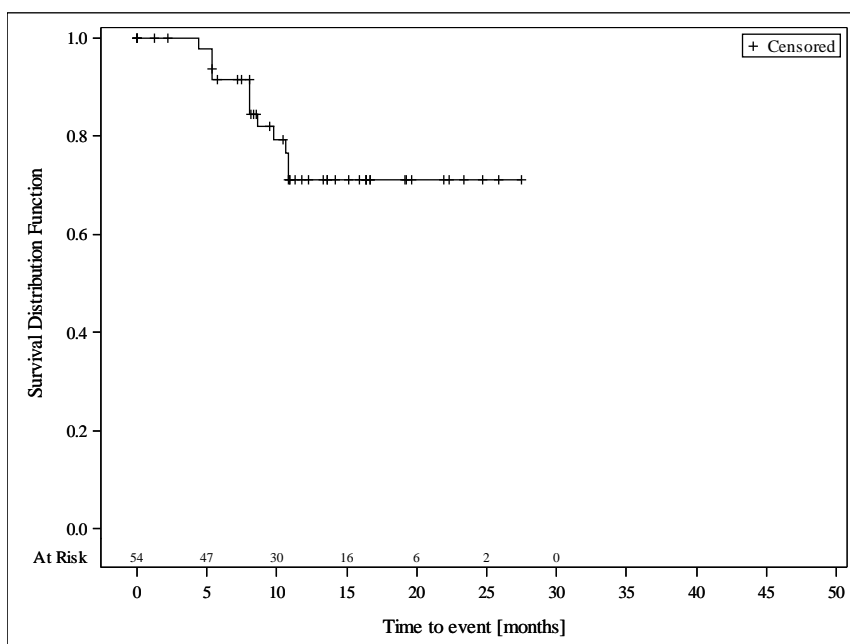


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

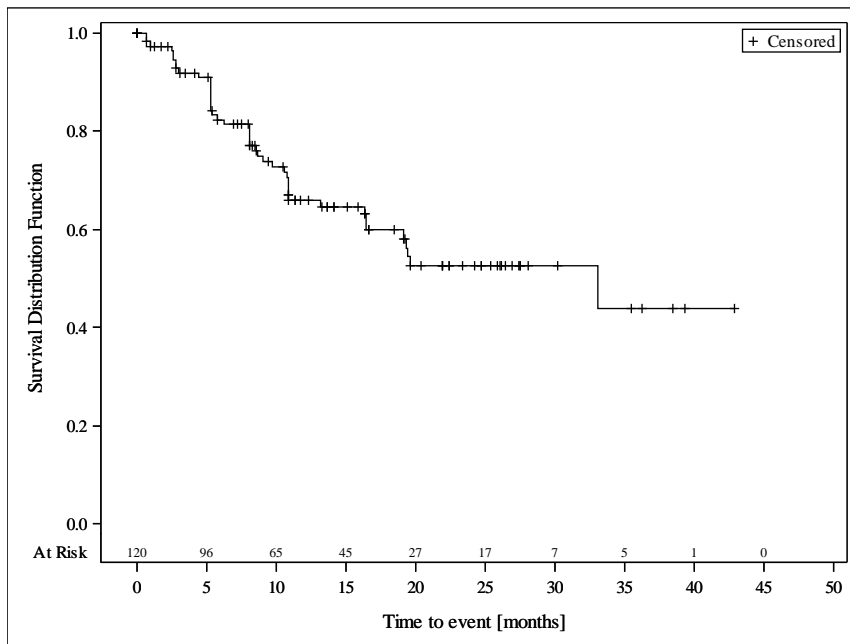


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-133: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	11,0 [5,6; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [6,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 21,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [6,3; NB]).

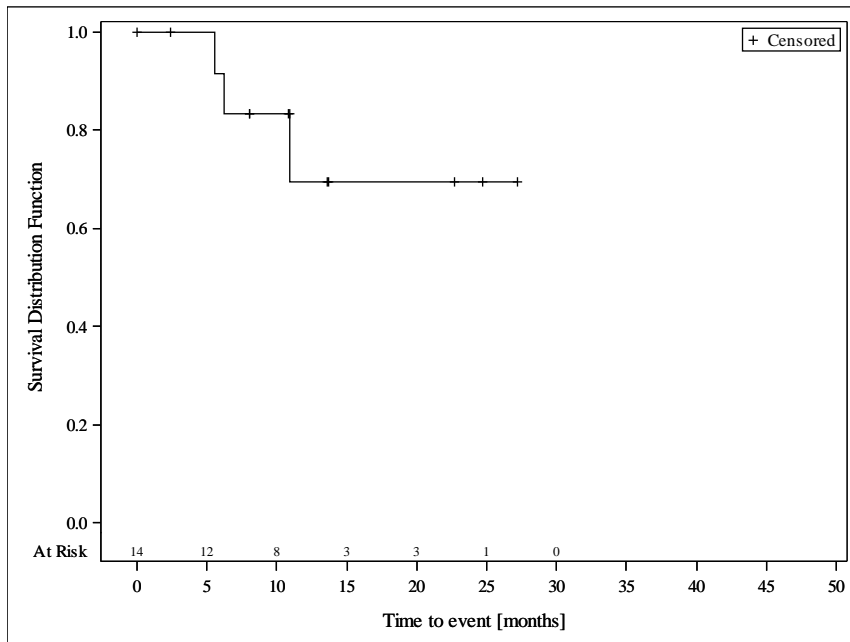


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-134: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	22/66 (33,3)
M14-032	20/54 (37,0)
Gepoolt	42/120 (35,0)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,3 [2,6; 13,6]
M14-032	5,4 [5,4; 10,6]
Gepoolt	5,4 [5,3; 8,2]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [13,6; NB]
M14-032	NB [10,5; NB]
Gepoolt	NB [13,6; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ lag in der Studie M13-982 bei 33,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [13,6; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 37,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [10,5; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ lag für die gepoolten Daten bei 35,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [13,6; NB]).

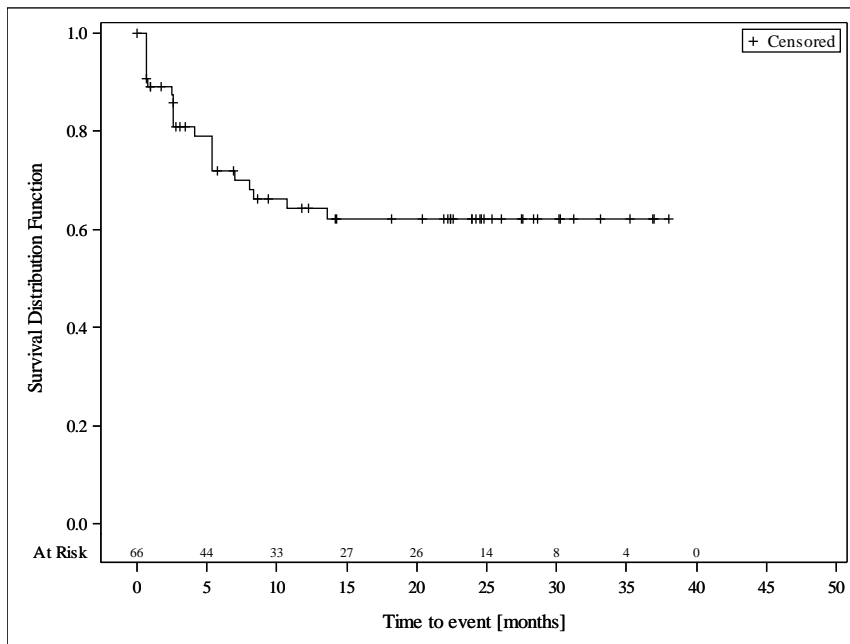


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

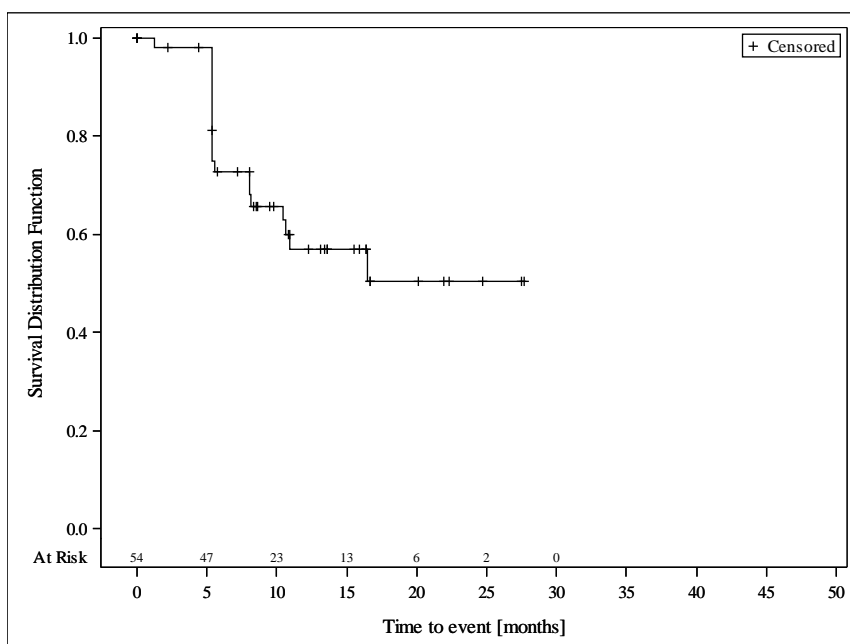


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

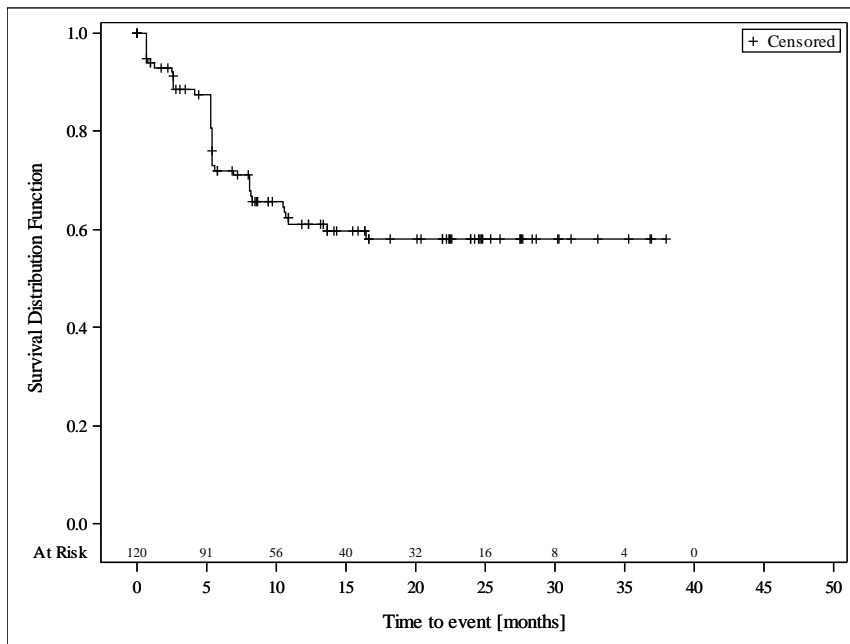


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-135: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	11/14 (78,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [2,4; 5,4]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,4 [5,3; 19,2]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Schlaflosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 78,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 5,4 Monate (95 %-KI: [5,3; 19,2]).

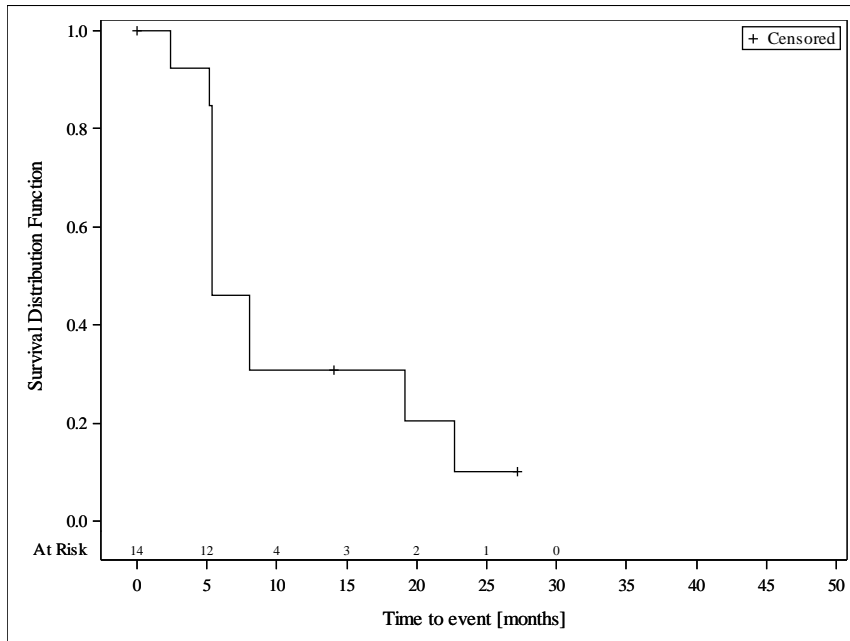


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-136: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	26/66 (39,4)
M14-032	8/54 (14,8)
Gepoolt	34/120 (28,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	8,6 [5,3; 14,2]
M14-032	21,9 [10,9; NB]
Gepoolt	13,6 [8,1; 21,9]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	36,0 [14,2; NB]
M14-032	NB [21,9; NB]
Gepoolt	36,0 [23,4; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ lag in der Studie M13-982 bei 39,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 36,0 Monate (95 %-KI: [14,2; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 14,8 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [21,9; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ lag für die gepoolten Daten bei 28,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 36,0 Monate (95 %-KI: [23,4; NB]).

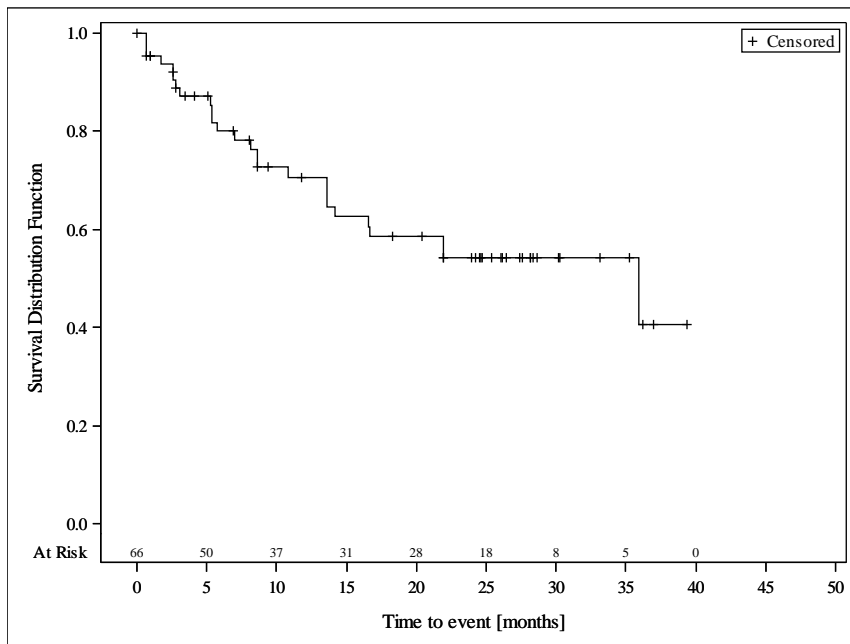


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

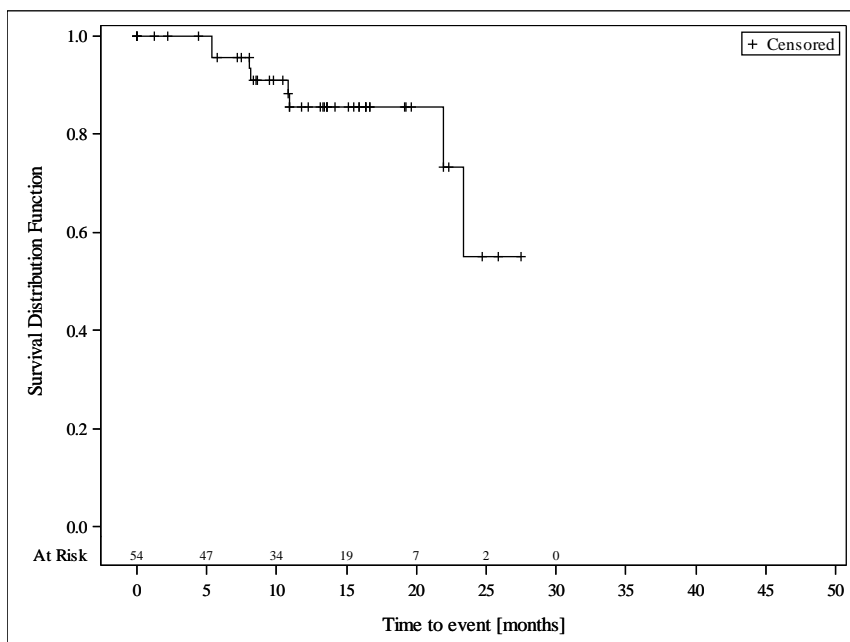


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

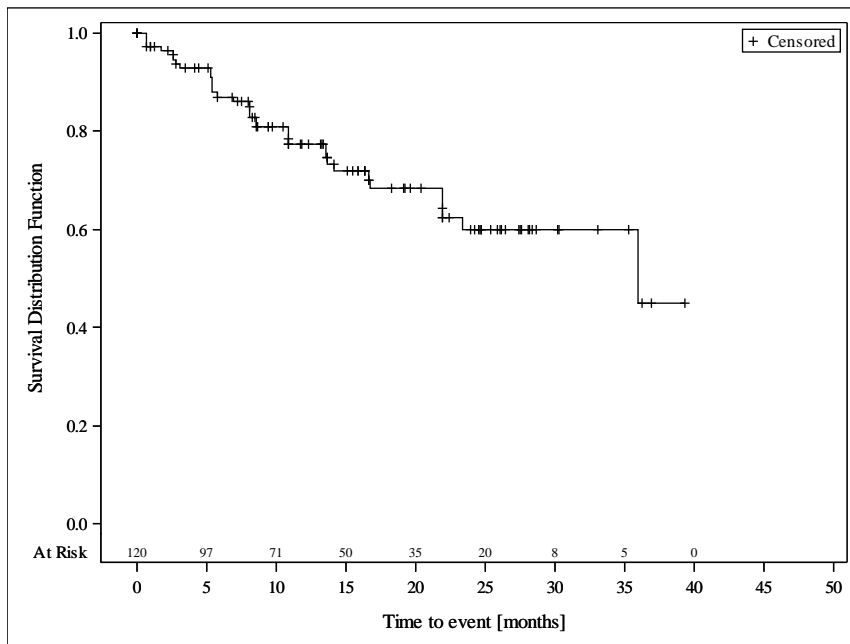


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-137: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	2/14 (14,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,4; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [6,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 14,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [6,3; NB]).

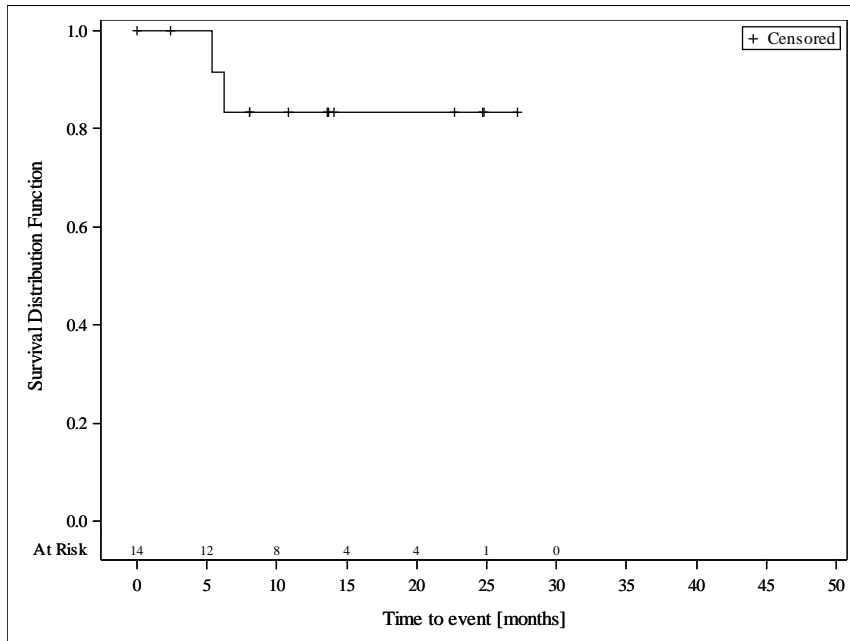


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-138: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	12/66 (18,2)
M14-032	21/54 (38,9)
Gepoolt	33/120 (27,5)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [2,6; NB]
M14-032	5,6 [5,3; 8,6]
Gepoolt	8,1 [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [NB; NB]
M14-032	NB [8,2; NB]
Gepoolt	NB [NB; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ lag in der Studie M13-982 bei 18,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 38,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,2; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ lag für die gepoolten Daten bei 27,5 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

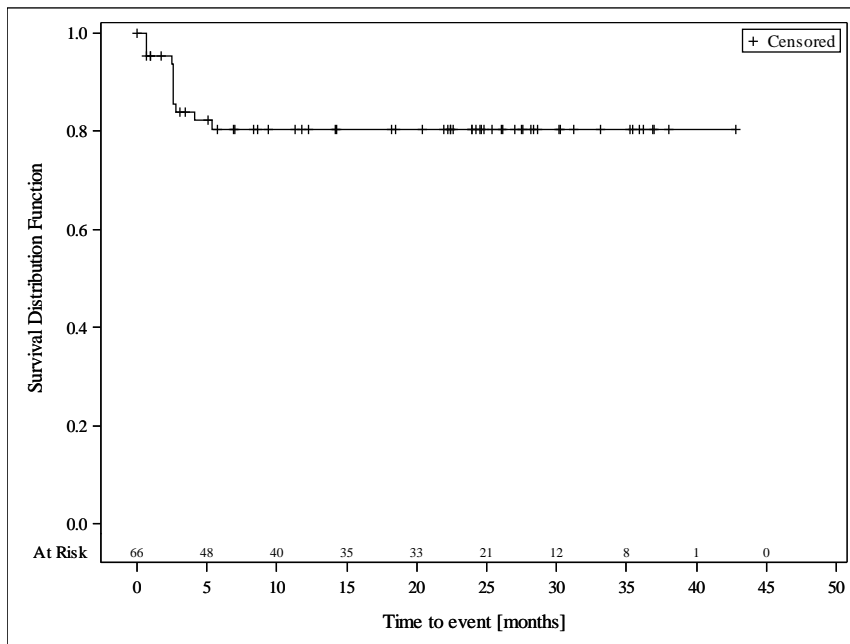


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

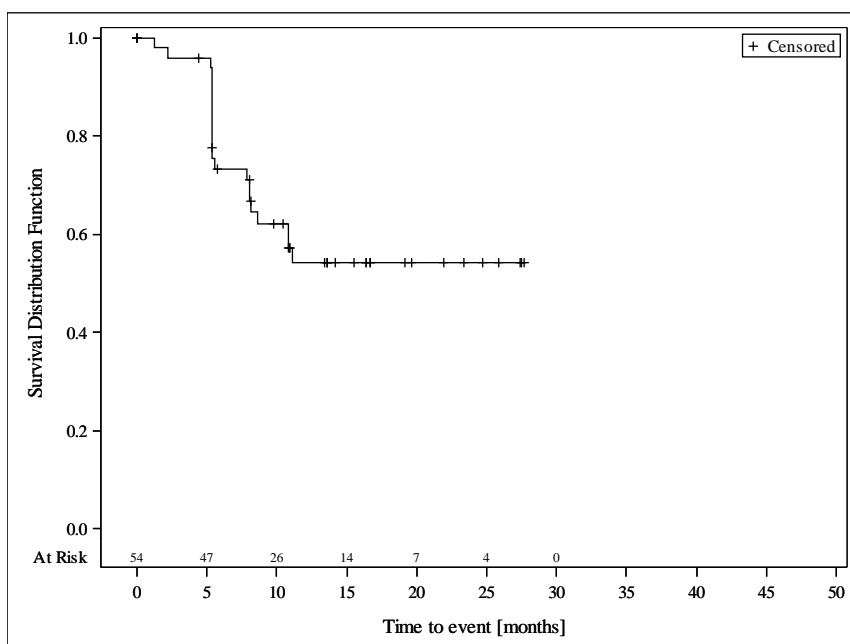


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

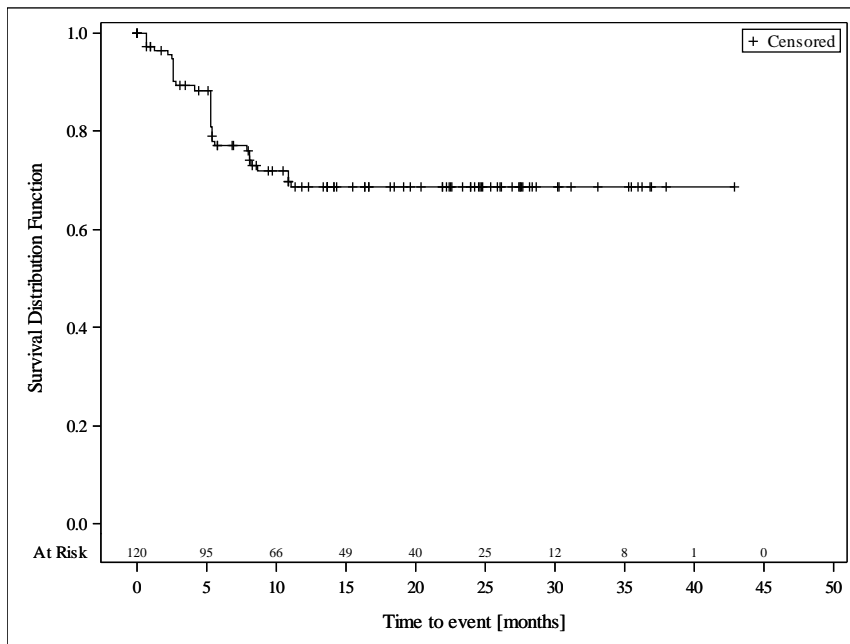


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-139: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,5 [5,2; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Appetitlosigkeit“ lag in der Studie M14-032 bei 28,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,3; NB]).

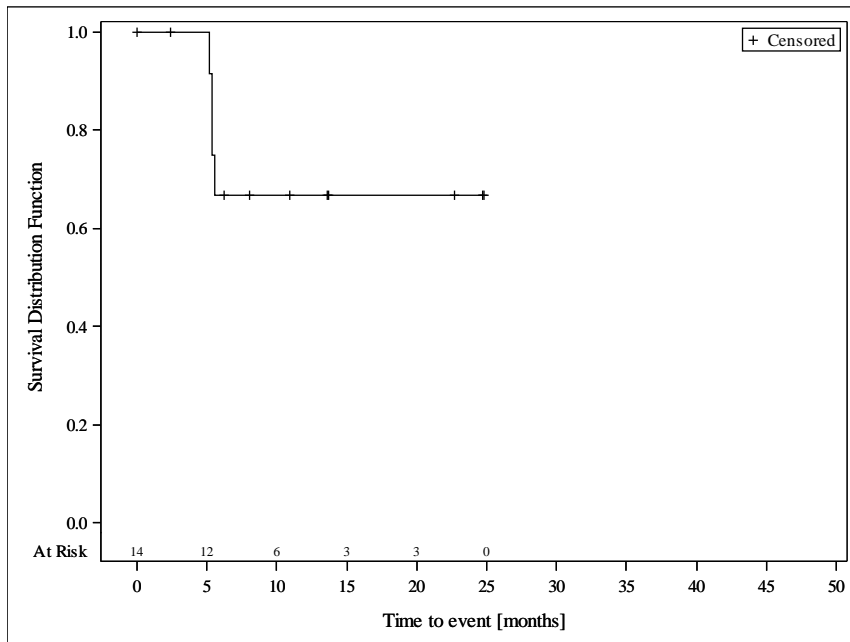


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-140: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	19/66 (28,8)
M14-032	21/54 (38,9)
Gepoolt	40/120 (33,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	9,8 [2,6; NB]
M14-032	8,1 [5,3; 13,4]
Gepoolt	8,3 [5,4; 11,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [NB; NB]
M14-032	19,3 [10,9; 27,5]
Gepoolt	NB [19,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Verstopfung“ lag in der Studie M13-982 bei 28,8 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht.

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Verstopfung“ lag in der Studie M14-032 bei 38,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 19,3 Monate (95 %-KI: [10,9; 27,5]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Verstopfung“ lag für die gepoolten Daten bei 33,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [19,3; NB]).

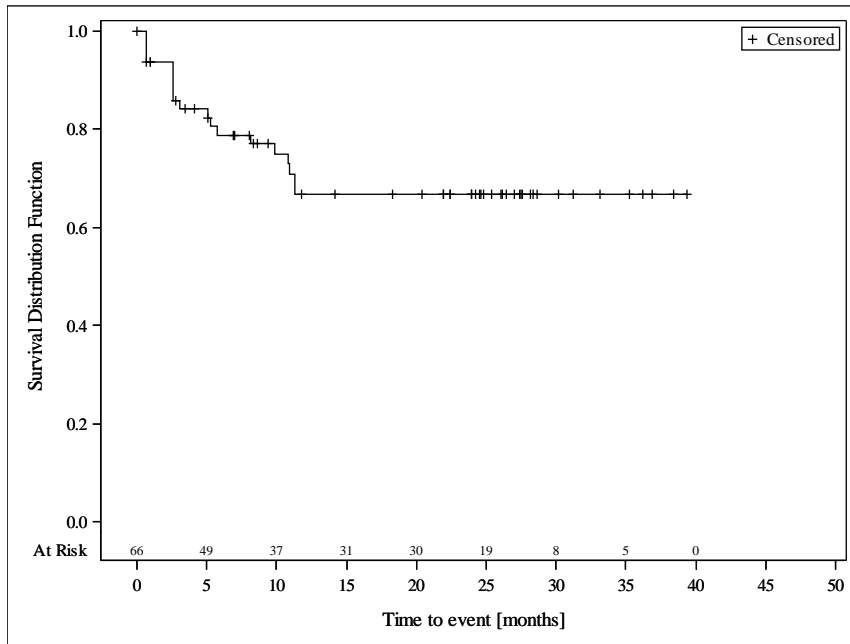


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

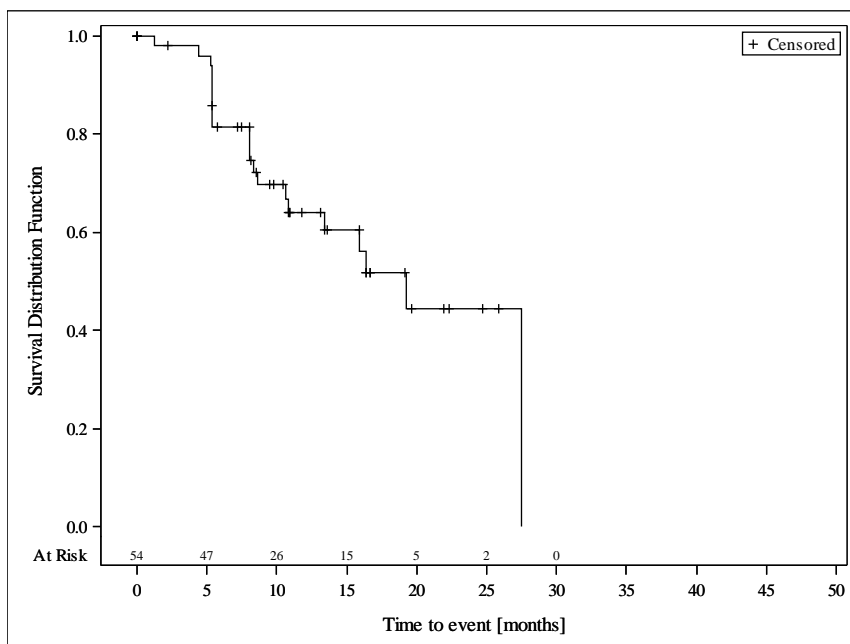


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

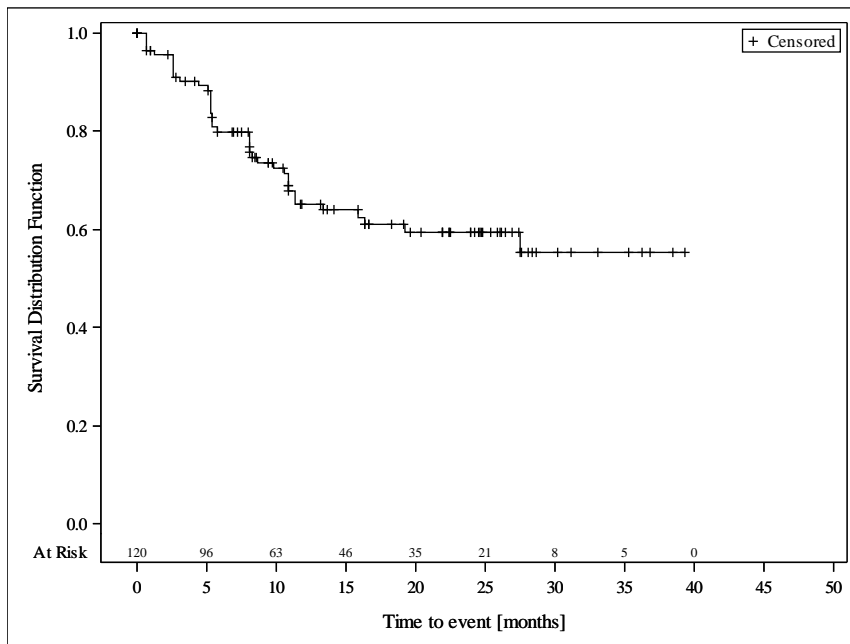


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-141: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	8,4 [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [8,0; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Verstopfung“ lag in der Studie M14-032 bei 28,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,0; NB]).

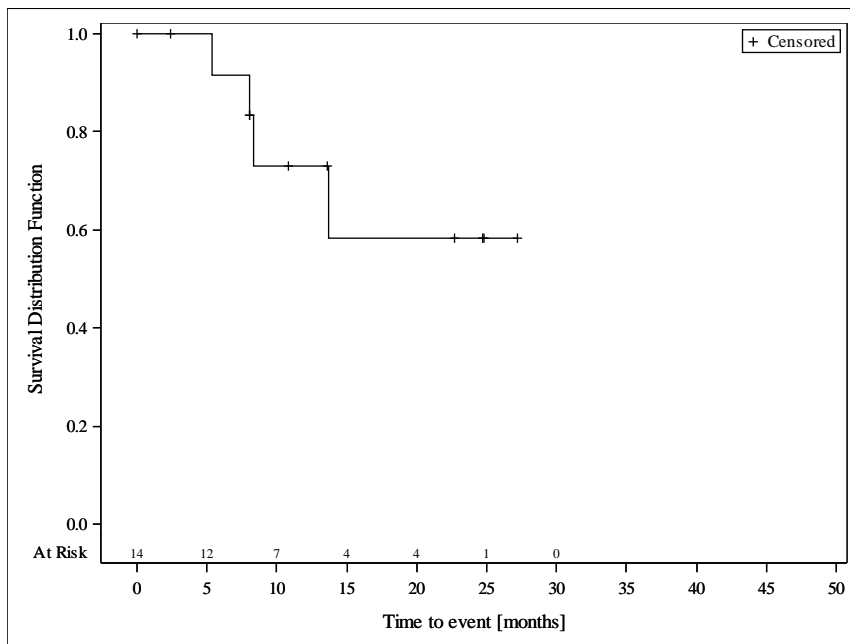


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-142: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	14/66 (21,2)
M14-032	10/54 (18,5)
Gepoolt	24/120 (20,0)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [2,8; NB]
M14-032	NB [5,4; NB]
Gepoolt	NB [5,4; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [NB; NB]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	NB [NB; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Verstopfung“ lag in der Studie M13-982 bei 21,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Verstopfung“ lag in der Studie M14-032 bei 18,5 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Verstopfung“ lag für die gepoolten Daten bei 20,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

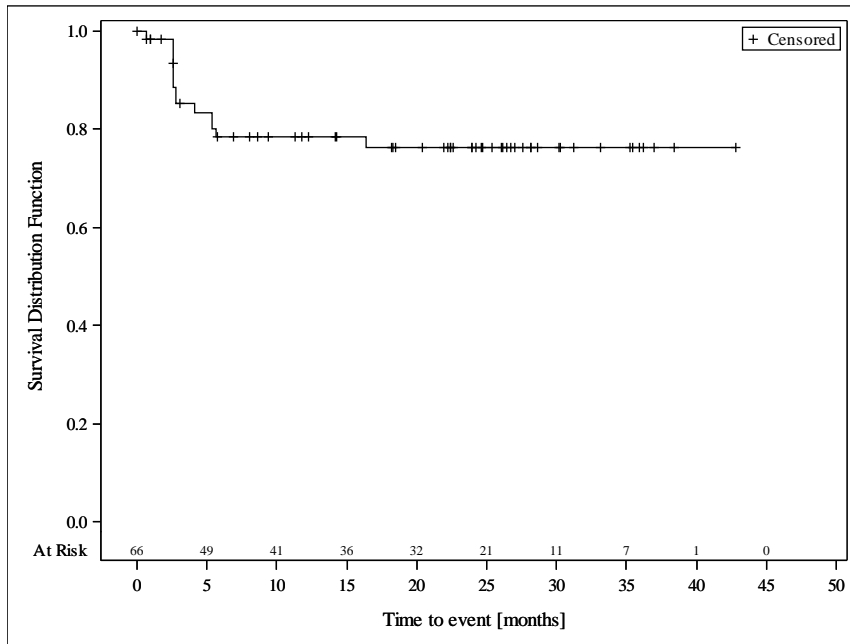


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

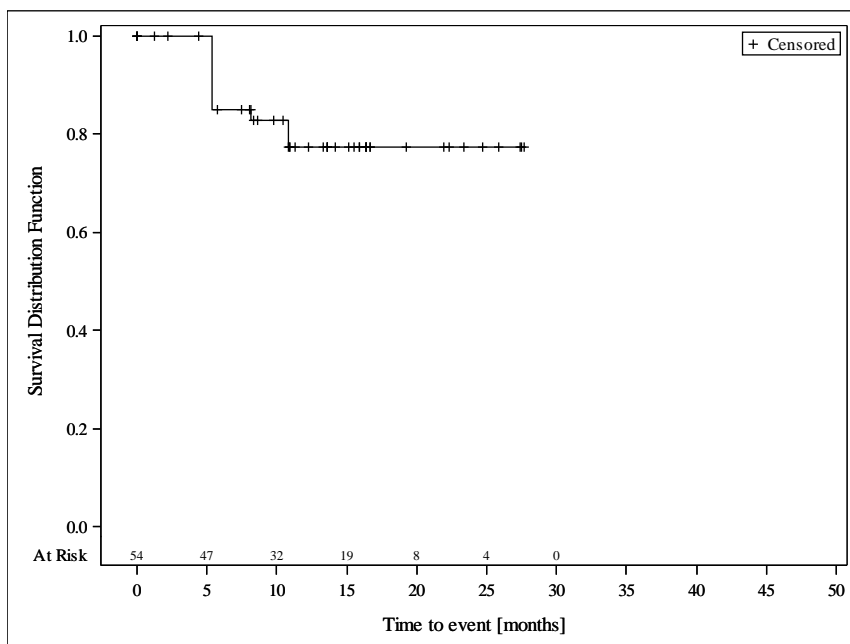


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

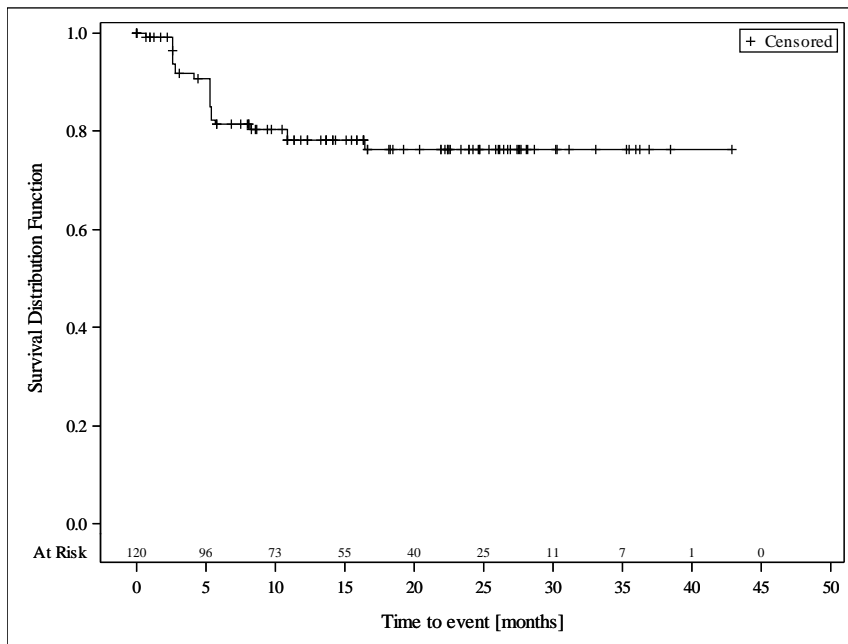


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-143: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	9,8 [5,2; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Verstopfung“ lag in der Studie M14-032 bei 28,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,3; NB]).

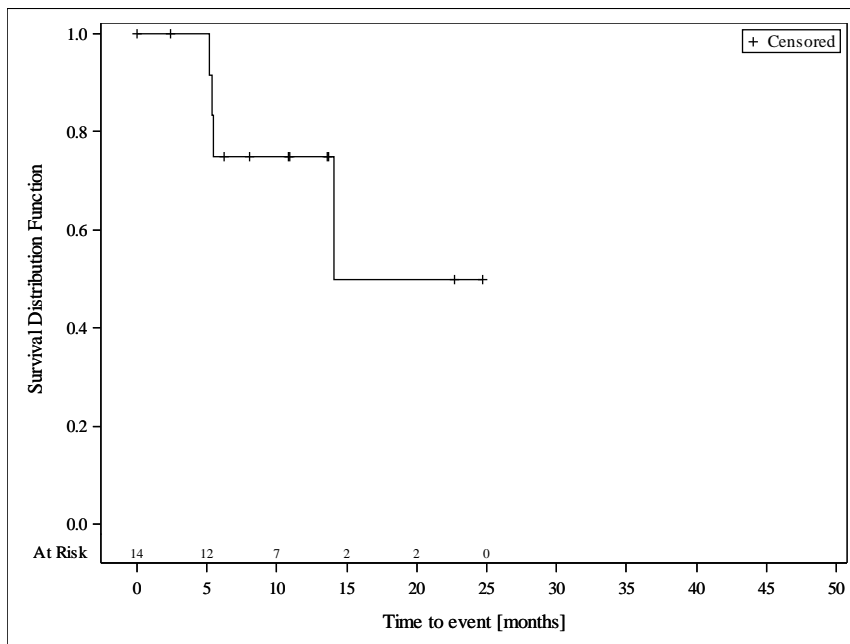


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-144: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	37/65 (56,9)
M14-032	22/54 (40,7)
Gepoolt	59/119 (49,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,3 [2,8; 8,2]
M14-032	8,1 [5,3; 8,3]
Gepoolt	5,4 [5,3; 8,1]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	13,7 [8,2; 21,9]
M14-032	16,4 [8,2; NB]
Gepoolt	13,7 [10,9; 21,9]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Diarrhö“ lag in der Studie M13-982 bei 56,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 13,7 Monate (95 %-KI: [8,2; 21,9]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Diarrhö“ lag in der Studie M14-032 bei 40,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 16,4 Monate (95 %-KI: [8,2; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Diarrhö“ lag für die gepoolten Daten bei 49,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 13,7 Monate (95 %-KI: [10,9; 21,9]).

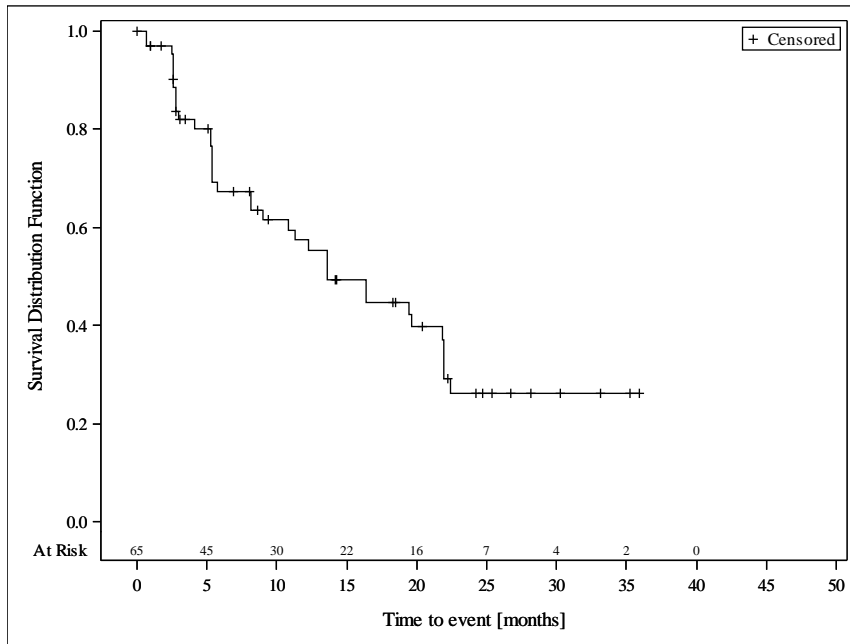


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I
Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

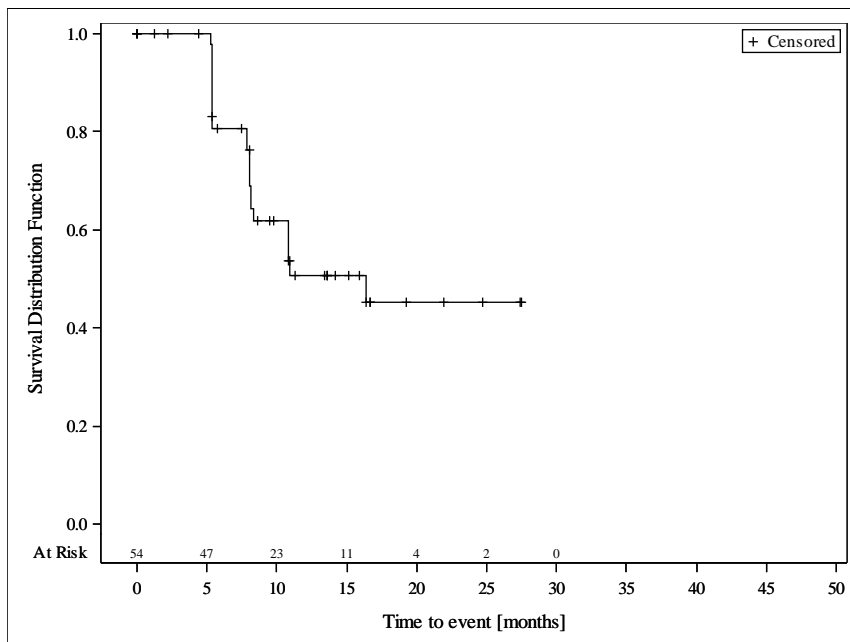


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I
Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

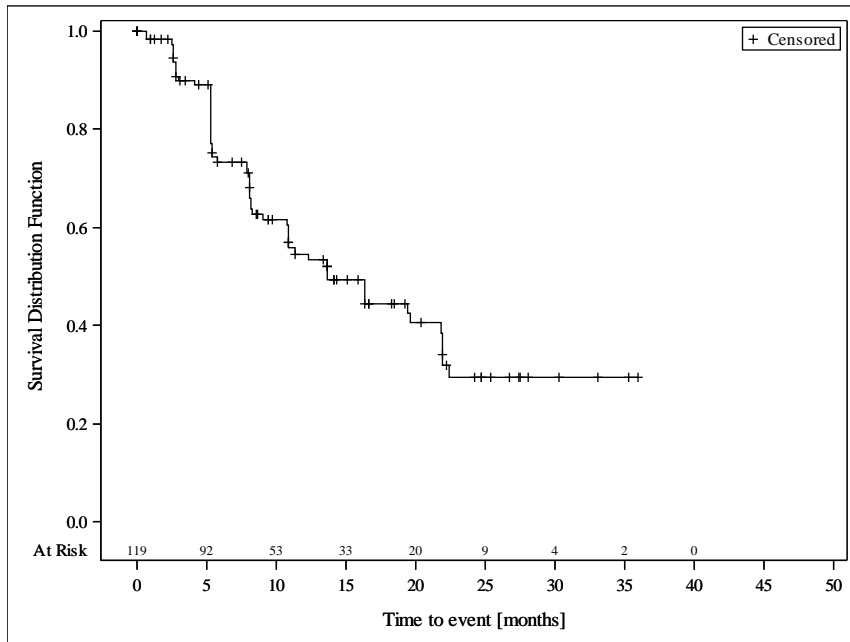


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-145: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	6/14 (42,9)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,5 [5,3; 8,1]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Diarrhö“ lag in der Studie M14-032 bei 42,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,3; NB]).

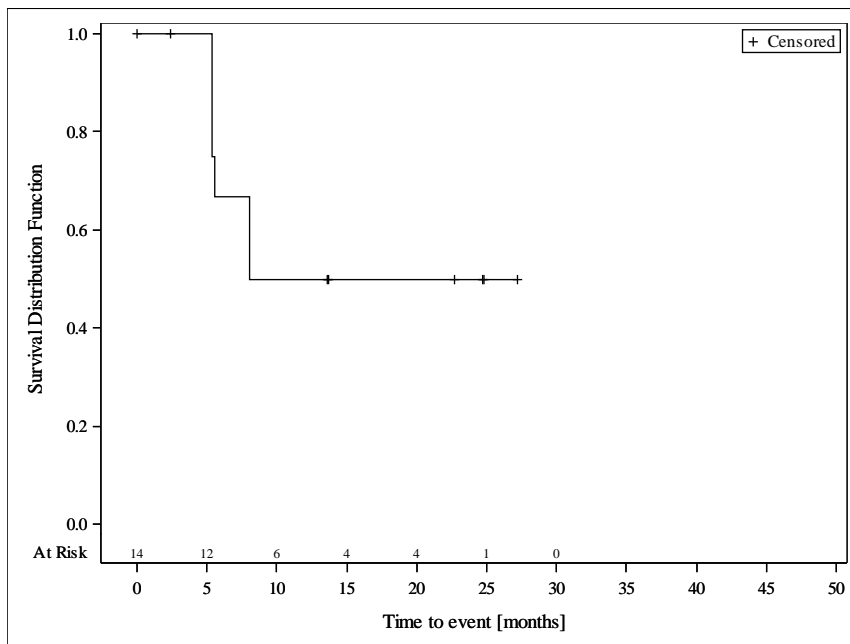


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II
Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-146: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	16/65 (24,6)
M14-032	11/54 (20,4)
Gepoolt	27/119 (22,7)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	16,3 [5,3; NB]
M14-032	13,6 [5,6; NB]
Gepoolt	16,3 [8,1; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [NB; NB]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	NB [NB; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Diarrhö“ lag in der Studie M13-982 bei 24,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Diarrhö“ lag in der Studie M14-032 bei 20,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Diarrhö“ lag für die gepoolten Daten bei 22,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

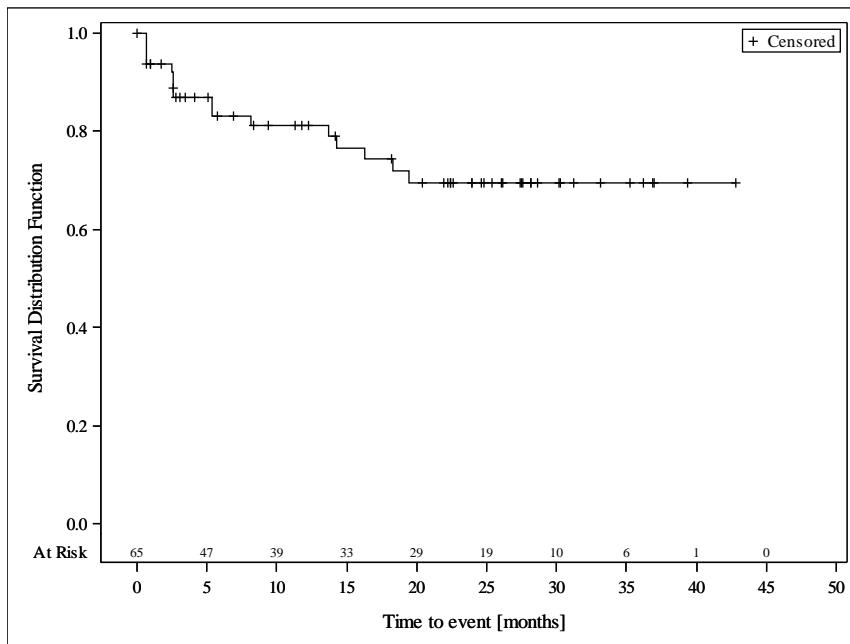


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I
Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

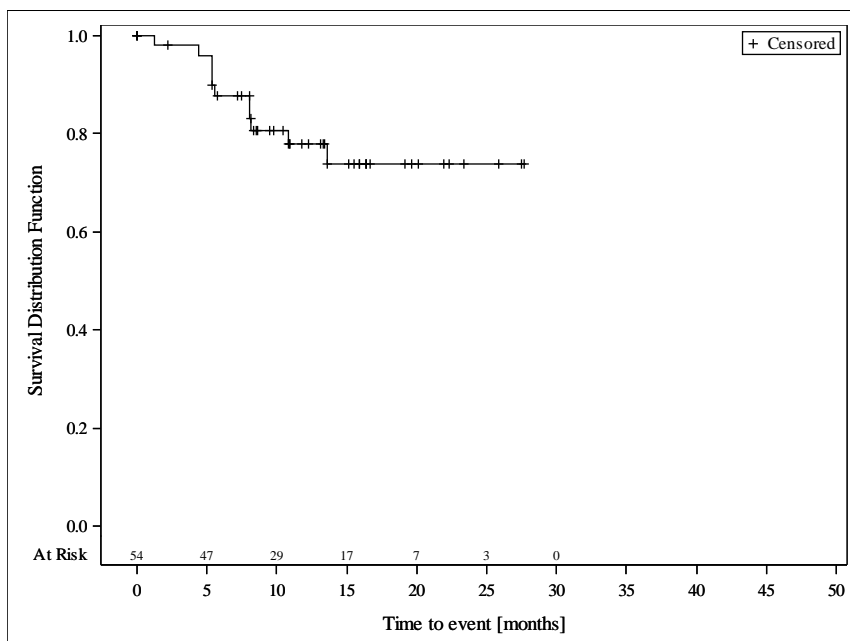


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I
Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

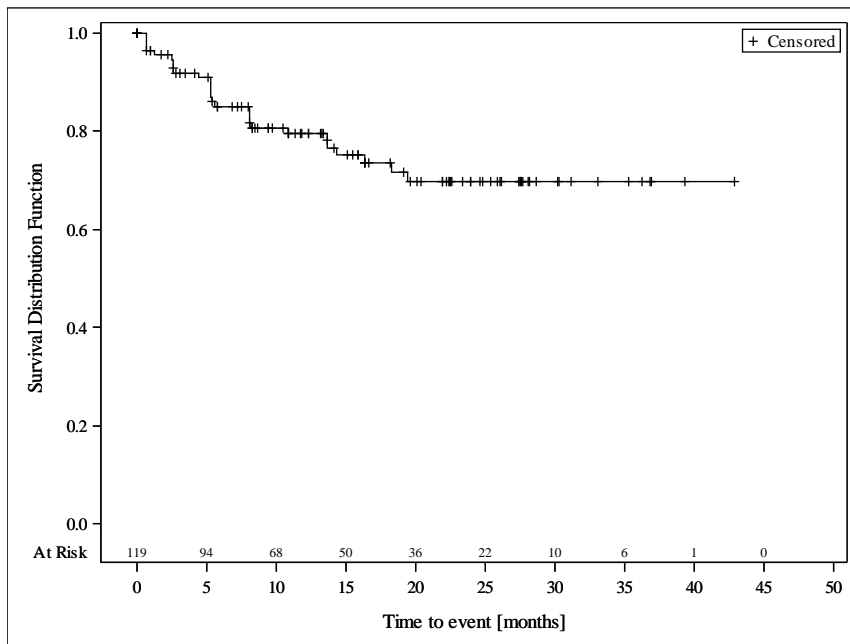


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-147: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	2/14 (14,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,4; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Diarrhö“ lag in der Studie M14-032 bei 14,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,4; NB]).

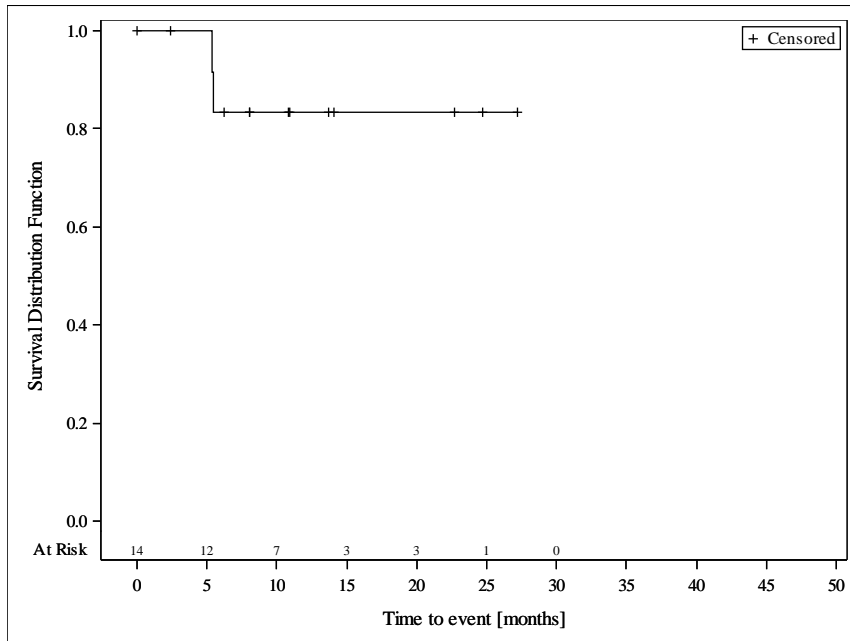


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II
Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-148: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	17/66 (25,8)
M14-032	11/54 (20,4)
Gepoolt	28/120 (23,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	11,8 [2,8; NB]
M14-032	19,2 [5,4; NB]
Gepoolt	19,2 [7,9; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [NB; NB]
M14-032	NB [19,2; NB]
Gepoolt	NB [NB; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ lag in der Studie M13-982 bei 25,8 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht.

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ lag in der Studie M14-032 bei 20,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [19,2; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ lag für die gepoolten Daten bei 23,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht.

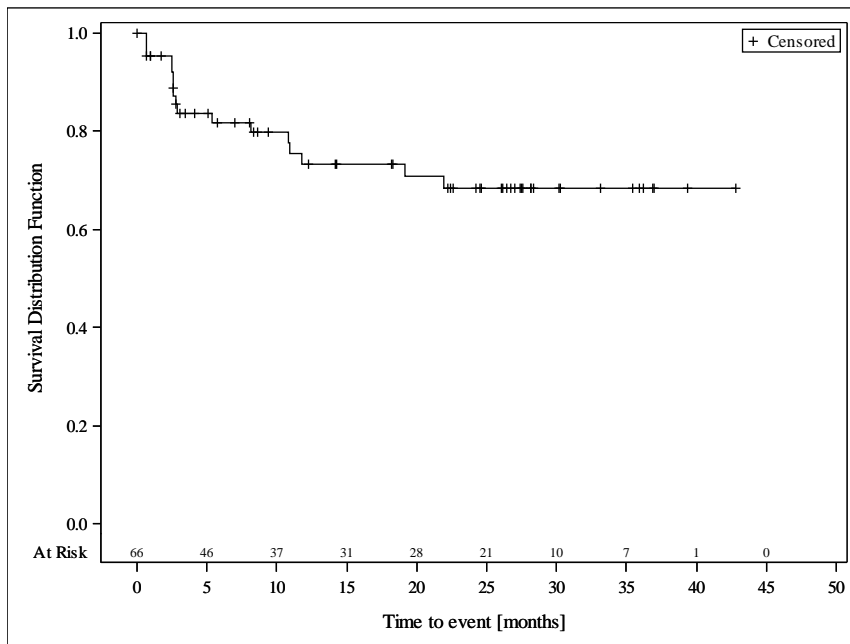


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

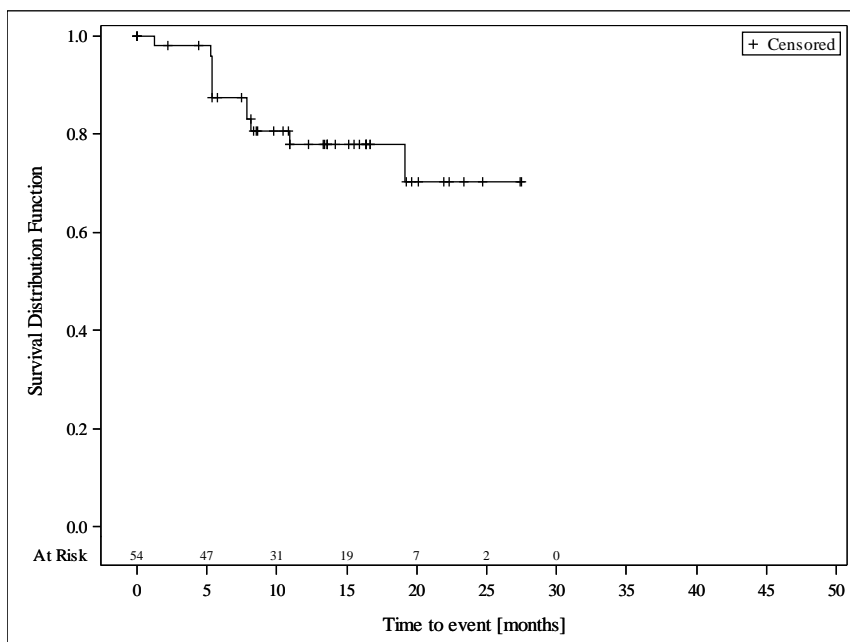


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

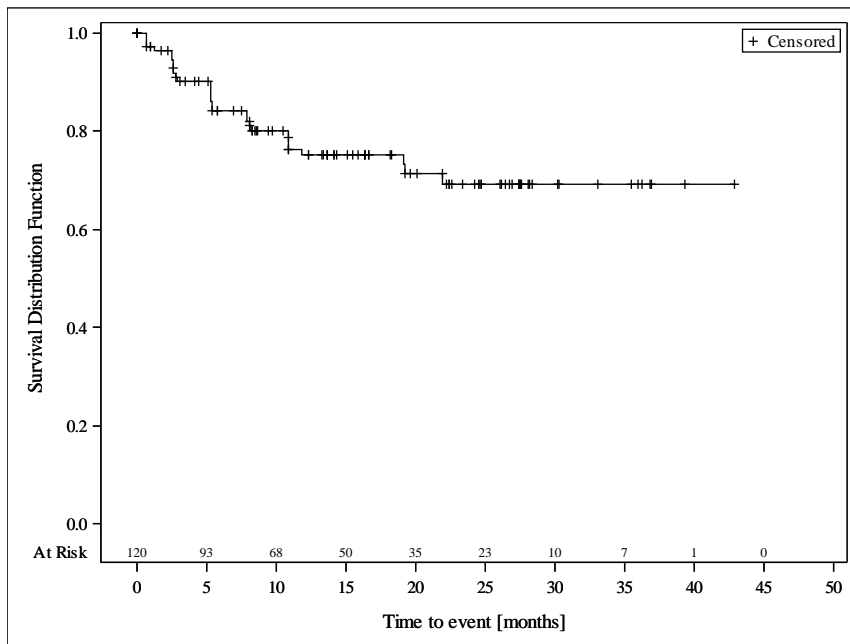


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-149: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	13,7 [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,6; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ lag in der Studie M14-032 bei 21,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,6; NB]).

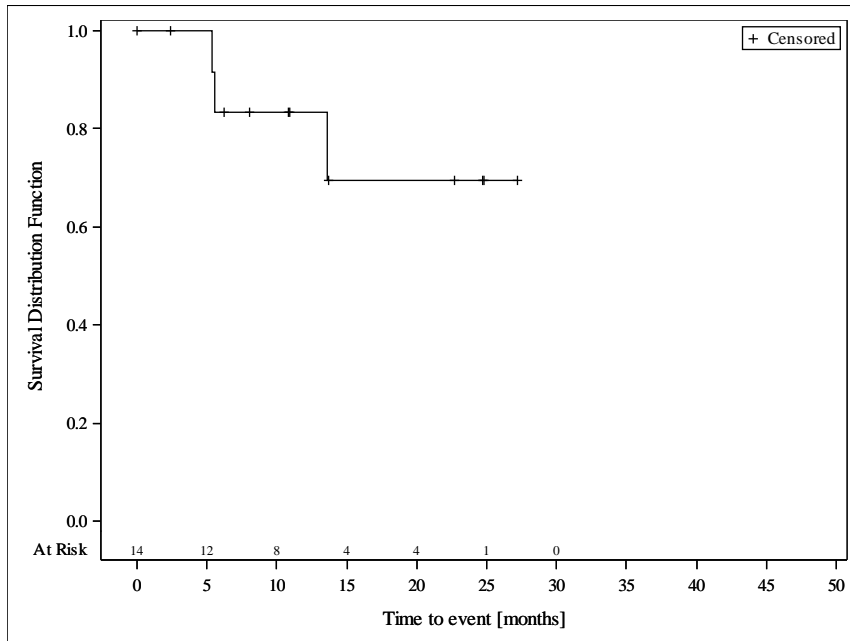


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-150: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	20/66 (30,3)
M14-032	12/54 (22,2)
Gepoolt	32/120 (26,7)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,3 [2,6; NB]
M14-032	10,9 [8,1; NB]
Gepoolt	9,4 [5,4; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [NB; NB]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	NB [NB; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ lag in der Studie M13-982 bei 30,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ lag in der Studie M14-032 bei 22,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ lag für die gepoolten Daten bei 26,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

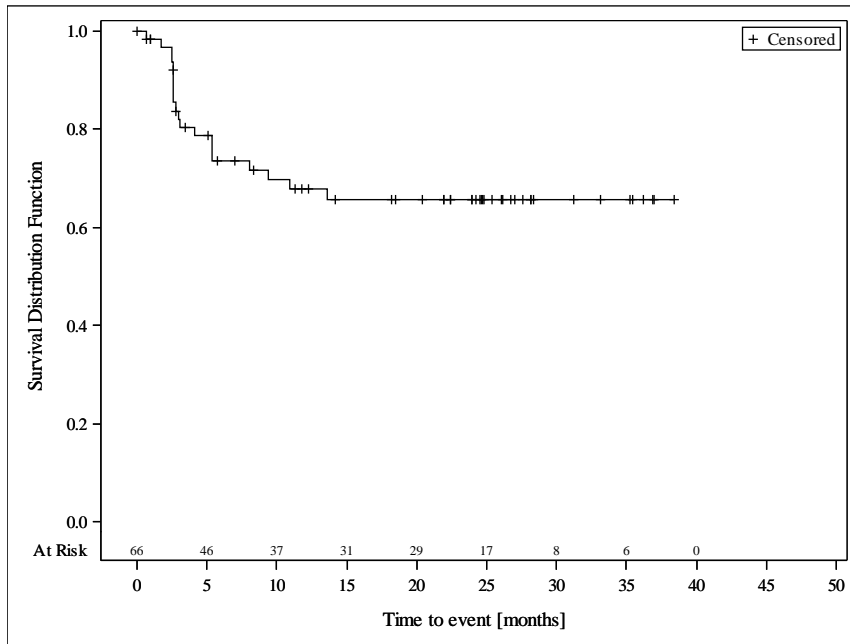


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

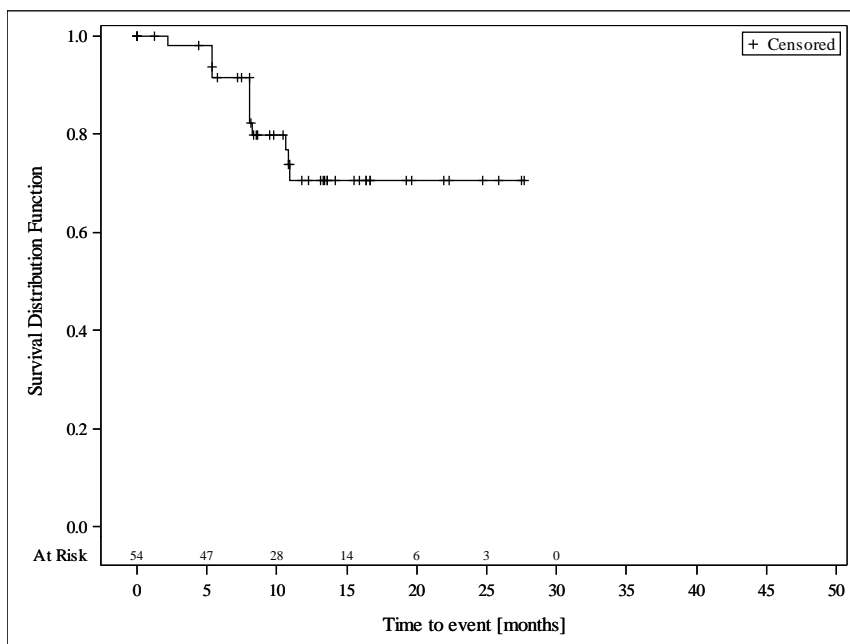


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

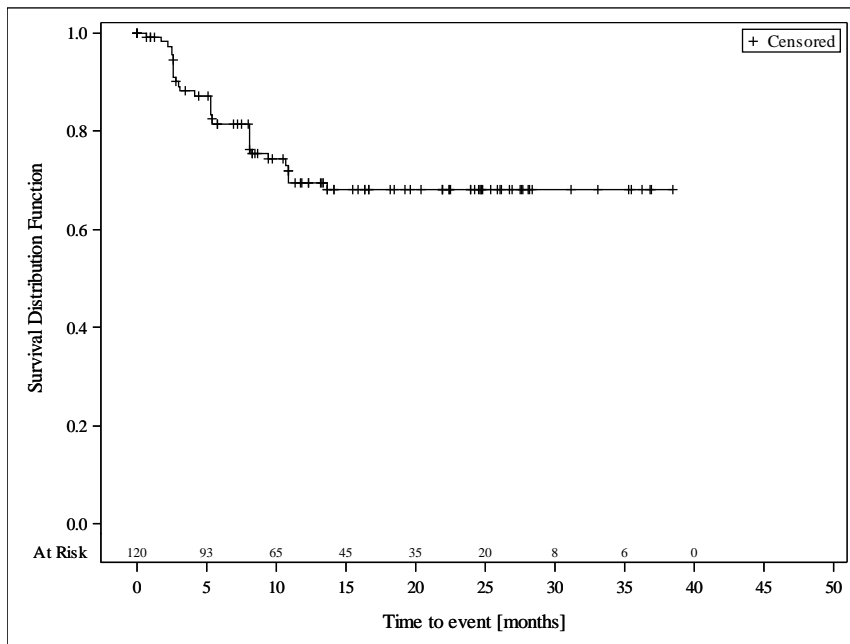


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-151: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [2,4; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des Symptoms „Finanzielle Belastung“ lag in der Studie M14-032 bei 21,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,3; NB]).

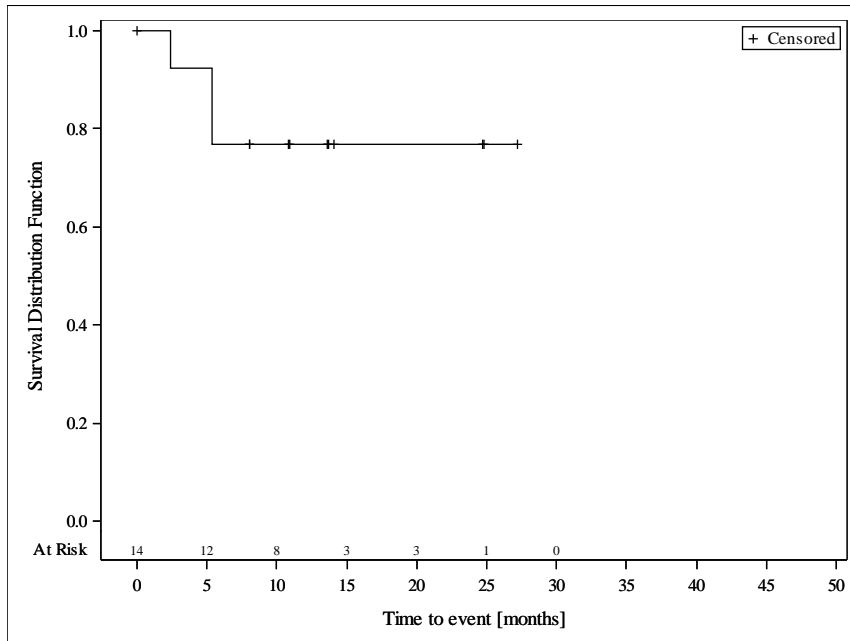


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

4.3.2.3.3.1.9.2 EQ-5D-VAS**Ergebnisse für Teilpopulation I**

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EQ-5D-VAS für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie Visite	Venetoclax					
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Teilpopulation I						
EQ-5D-VAS						
M13-982						
Woche 96	66	68,74 (21,47)	35	69,63 (20,19)	81,14 (14,38)	11,51 (15,65)
Finale Visite	66	68,74 (21,47)	65	68,72 (21,64)	74,02 (23,45)	5,29 (23,50)
M14-032						
Woche 96	26	64,23 (21,94)	8	73,75 (15,53)	83,13 (13,87)	9,38 (20,08)
Finale Visite	26	64,23 (21,94)	24	66,25 (21,43)	79,38 (16,89)	13,13 (14,59)
Gepoolt						
Woche 96	92	67,47 (21,58)	43	70,40 (19,31)	81,51 (14,14)	11,12 (16,31)
Finale Visite	92	67,47 (21,58)	89	68,06 (21,49)	75,46 (21,91)	7,40 (21,67)
a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben;						
b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben;						
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung						

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu EQ-5D-VAS**M13-982**

In der Studie M13-982 wurde bezüglich der EQ-5D-VAS zu Woche 96 eine Verbesserung um 11,51 Punkte (SD: 15,65) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 5,29 Punkte (SD: 23,50).

M14-032

In der Studie M14-032 wurde bezüglich der EQ-5D-VAS zu Woche 96 eine Verbesserung um 9,38 Punkte (SD: 20,08) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 13,12 Punkte (SD: 14,59).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich der EQ-5D-VAS zu Woche 96 eine Verbesserung um 11,12 Punkte (SD: 16,31) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 7,40 Punkte (SD: 21,67).

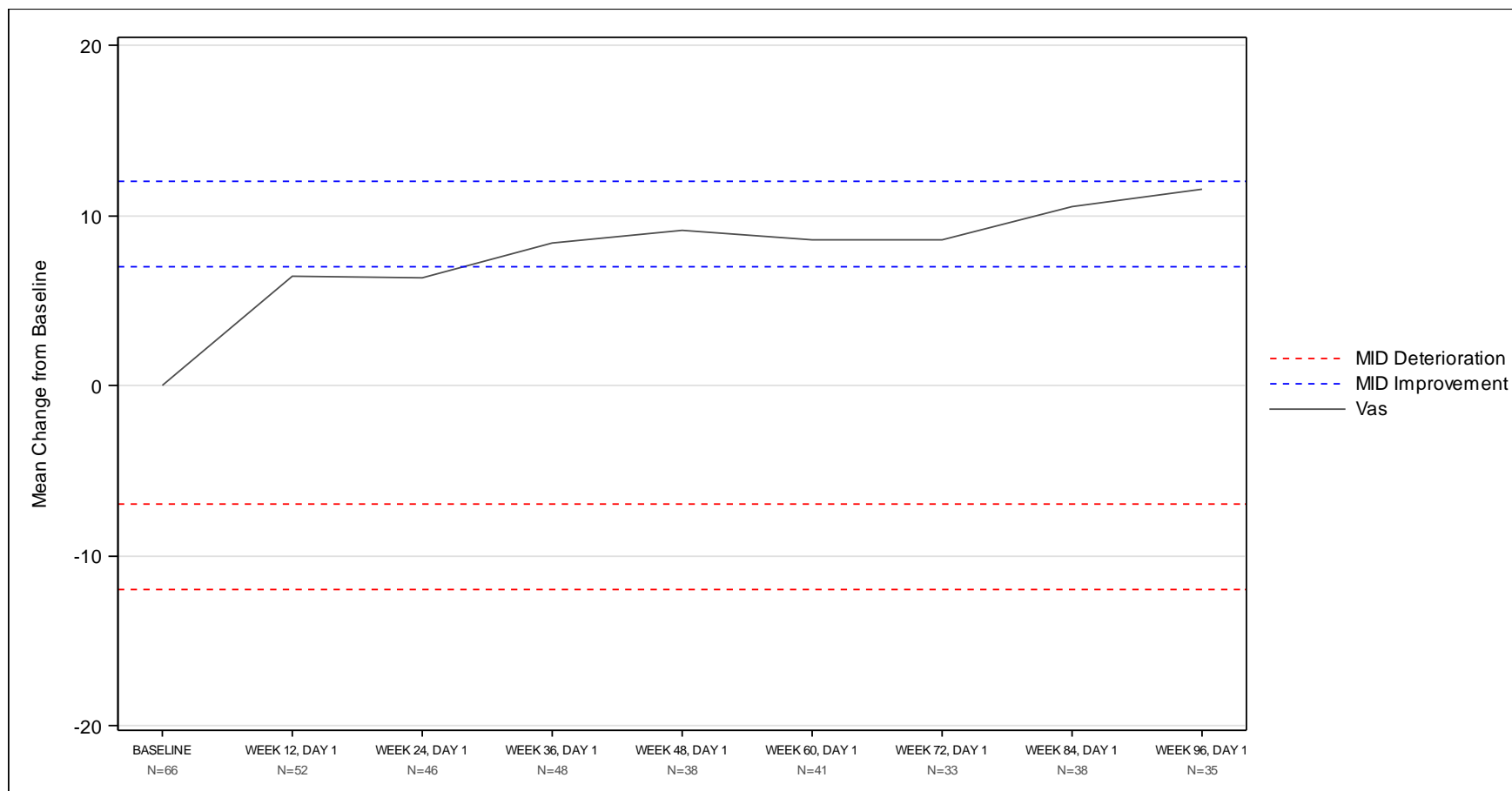


Abbildung 108: Verlauf des EQ-5D-VAS erhoben in der Studie M13-982 (Teilpopulation I)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

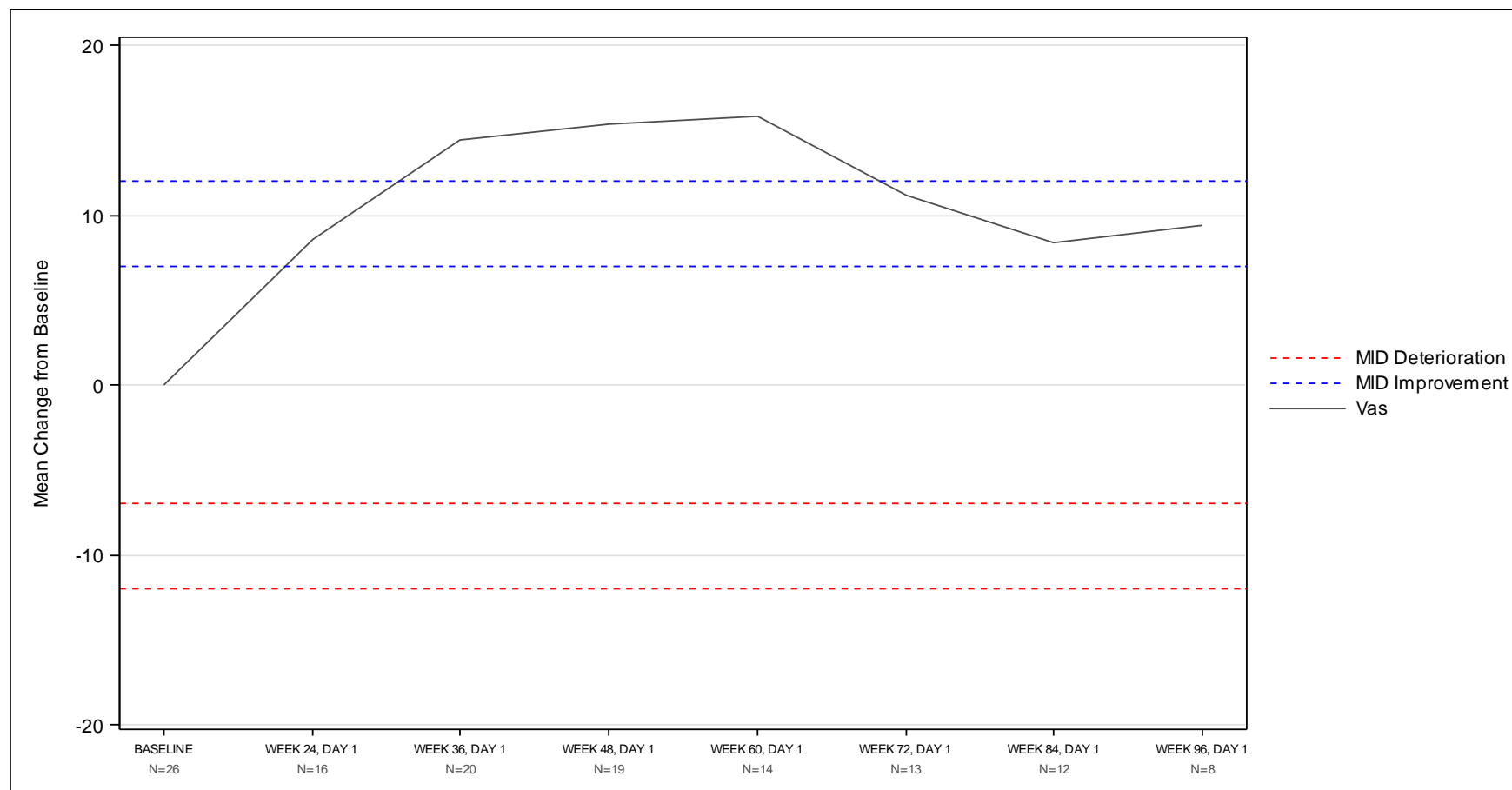


Abbildung 109: Verlauf des EQ-5D-VAS erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation I)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

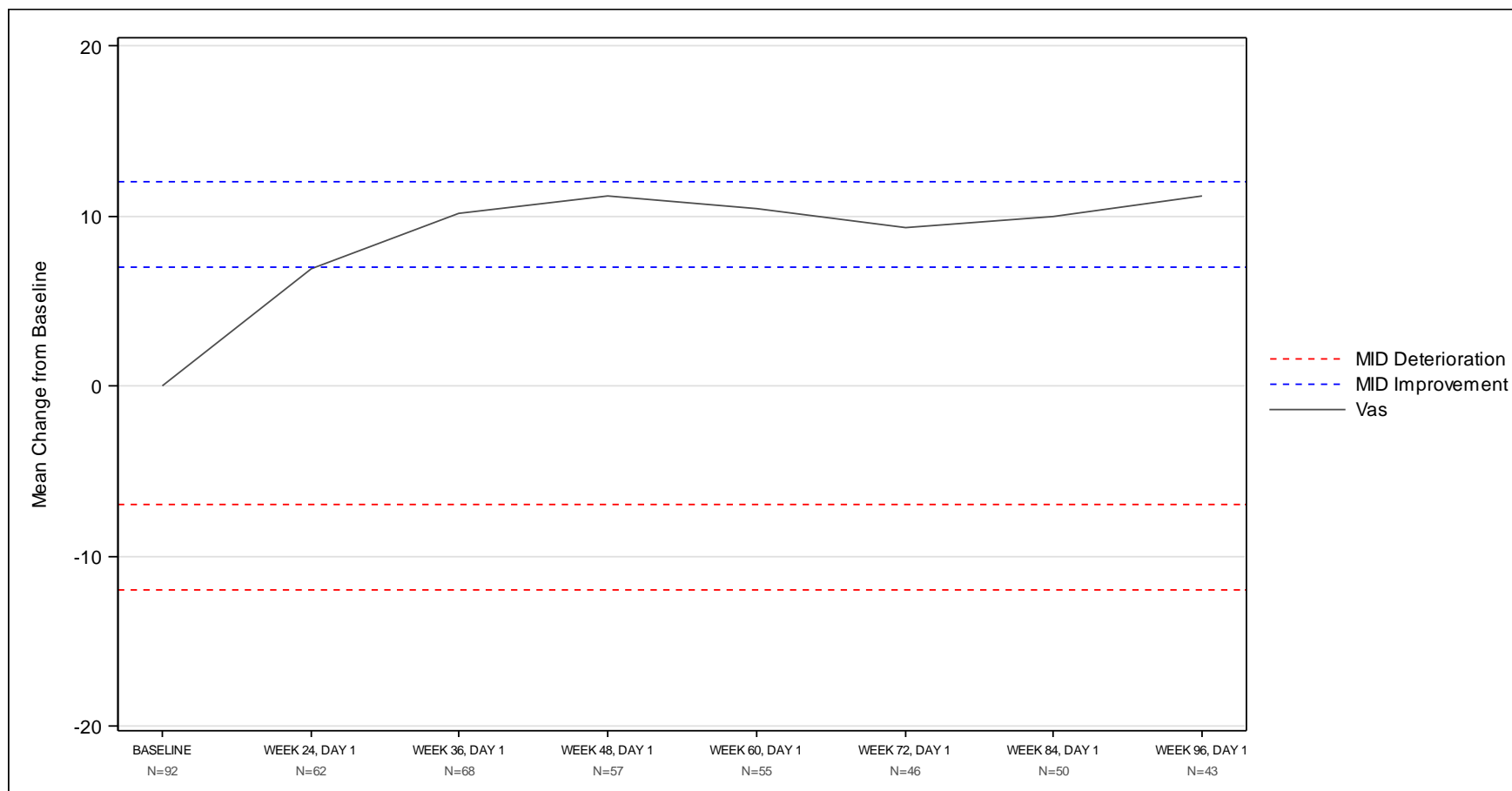


Abbildung 110: Verlauf des EQ-5D-VAS in den gepoolten Daten (Teilpopulation I)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Symptomatik anhand der EQ-5D-VAS für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie Visite	Venetoclax					
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Teilpopulation II						
EQ-5D-VAS						
M14-032						
Woche 96	9	70,22 (26,06)	4	78,75 (16,52)	89,00 (13,24)	10,25 (9,39)
Finale Visite	9	70,22 (26,06)	8	76,50 (19,26)	83,00 (18,38)	6,50 (26,78)
a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MW Mittelwert; SD: Standardabweichung						

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu EQ-5D-VAS*M14-032*

In der Studie M14-032 wurde bezüglich der EQ-5D-VAS zu Woche 96 eine Verbesserung um 10,25 Punkte (SD: 9,39) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 6,50 Punkte (SD: 26,78).

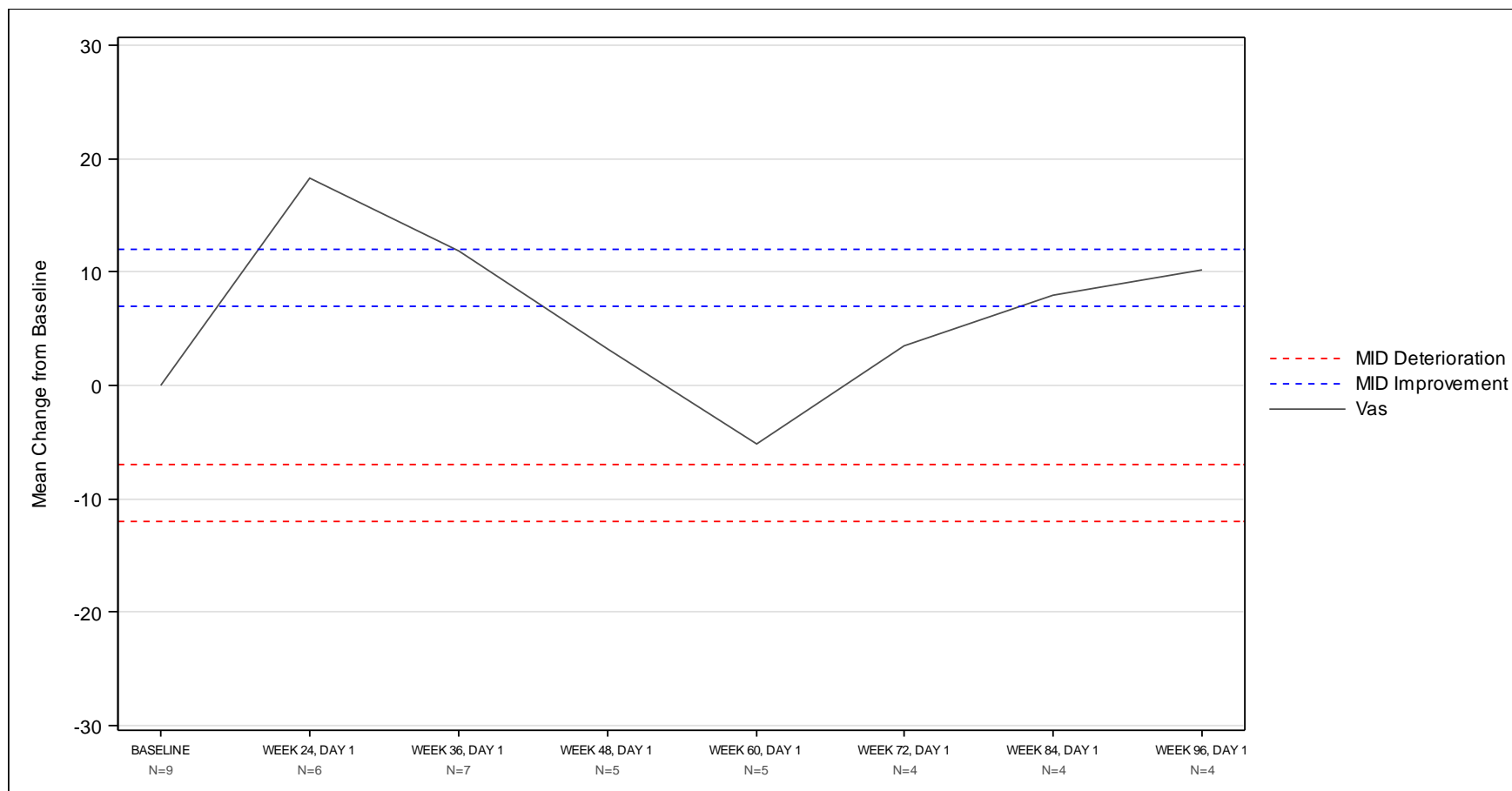


Abbildung 111: Verlauf des EQ-5D-VAS erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation II)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-154: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	23/66 (34,8)
M14-032	7/26 (26,9)
Gepoolt	30/92 (32,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,8 [2,8; 12,3]
M14-032	11,0 [5,4; NB]
Gepoolt	8,1 [5,3; 12,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [12,3; NB]
M14-032	NB [11,0; NB]
Gepoolt	NB [16,3; NB]
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M13-982 bei 34,83 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) wurde nicht erreicht (95 %-KI: [12,3; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M14-032 bei 26,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) wurde nicht erreicht (95 %-KI: [11,0; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag für die gepoolten Daten bei 32,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) wurde nicht erreicht (95 %-KI: [16,3; NB]).

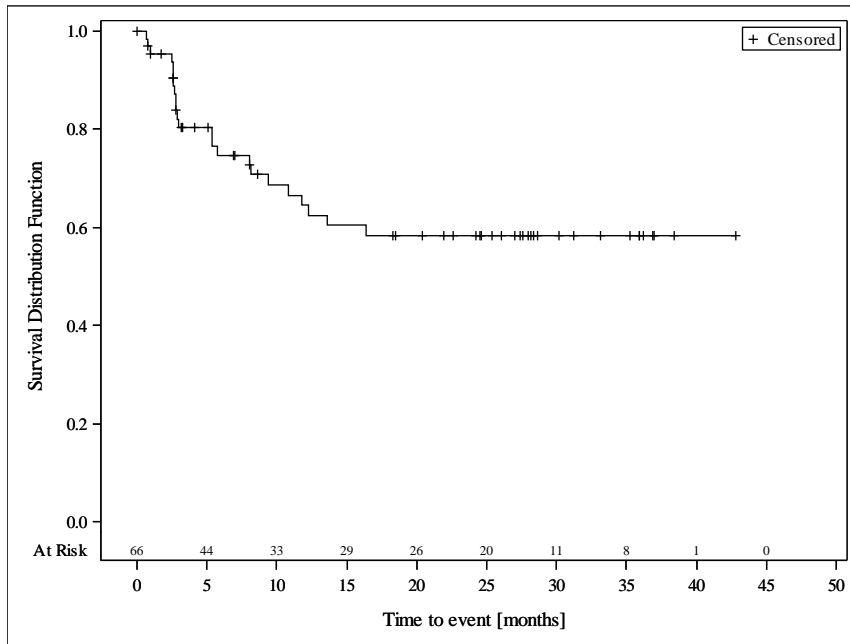


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I
 Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

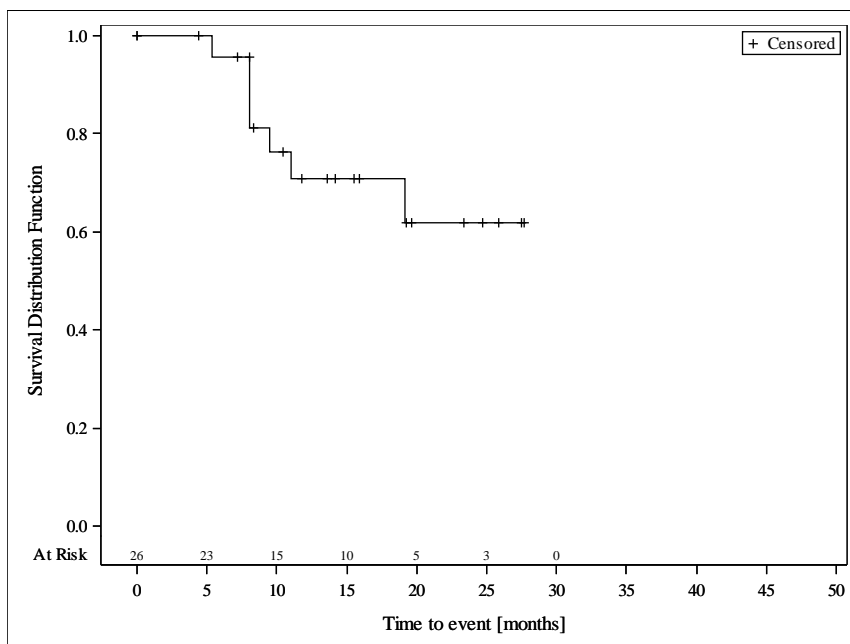


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I
 Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

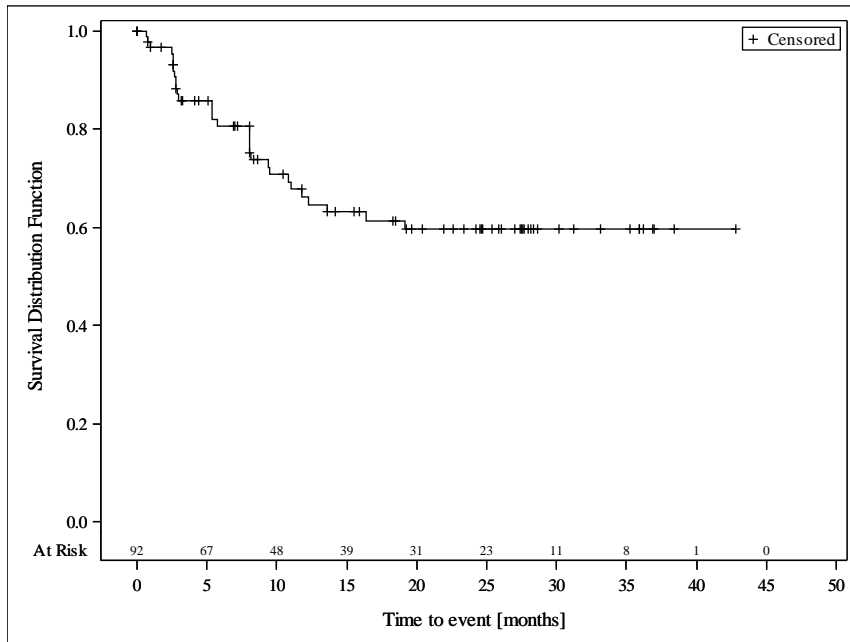


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-155: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	2/9 (22,2)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	13,7 [10,9; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [10,9; NB]
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M14-032 bei 22,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte) wurde nicht erreicht (95 %-KI: [10,9; NB]).

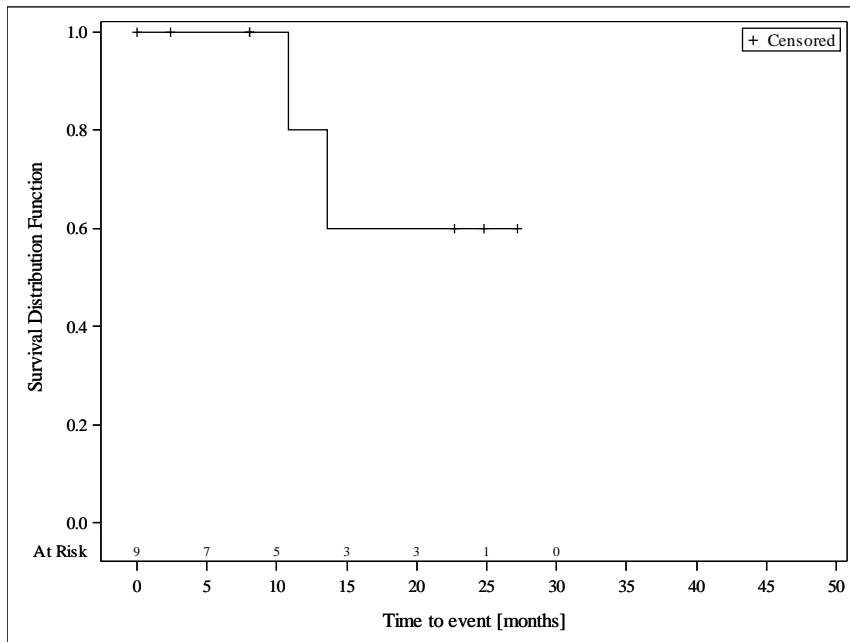


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II
Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-156: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (12 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	20/66 (30,3)
M14-032	4/26 (15,4)
Gepoolt	24/92 (26,1)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	12,3 [5,4; 22,0]
M14-032	21,9 [8,1; NB]
Gepoolt	16,3 [8,6; 22,0]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [18,8; NB]
M14-032	NB [19,2; NB]
Gepoolt	NB [NB; NB]
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M13-982 bei 30,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (12 Punkte) wurde nicht erreicht (95 %-KI: [18,8; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M14-032 bei 15,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (12 Punkte) wurde nicht erreicht (95 %-KI: [19,2; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag für die gepoolten Daten bei 26,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (12 Punkte) wurde nicht erreicht.

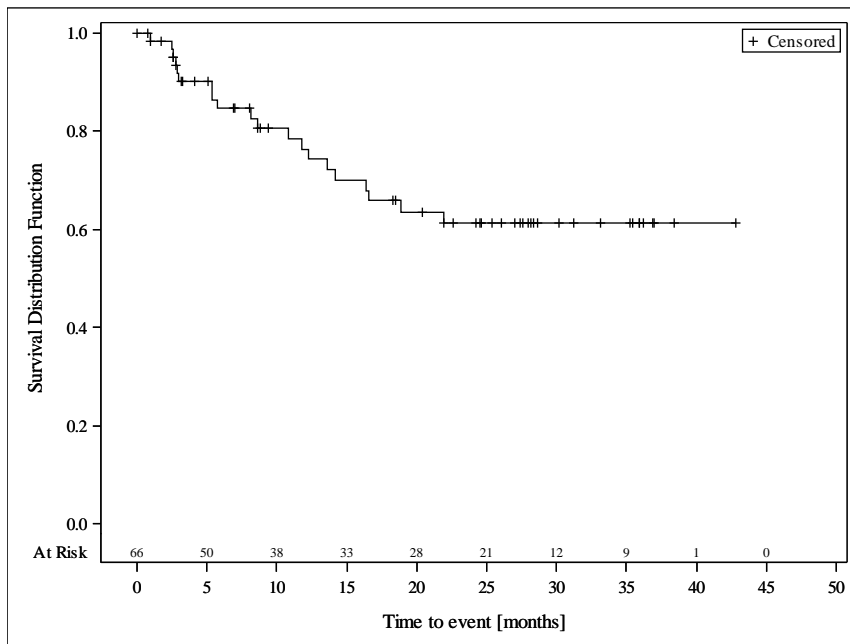


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I
 Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

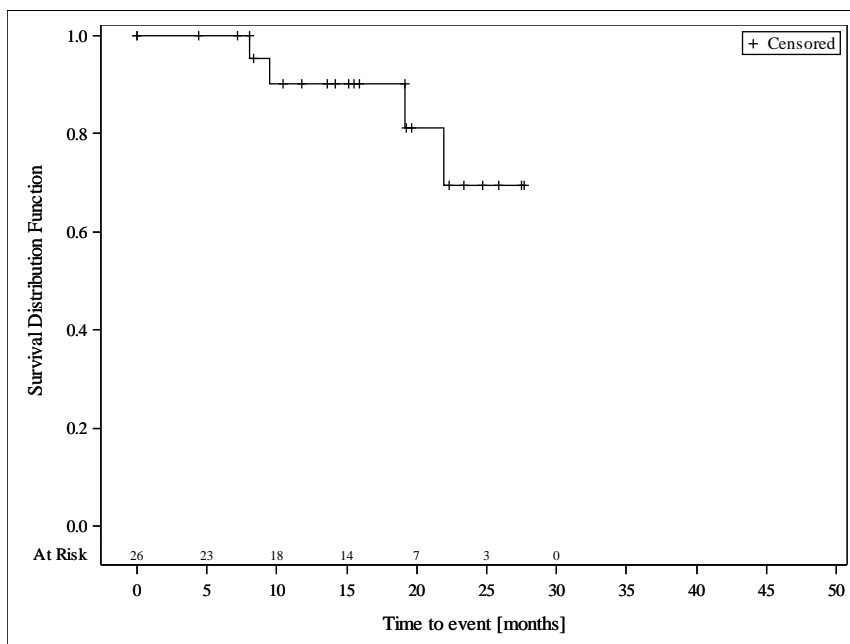


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I
 Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

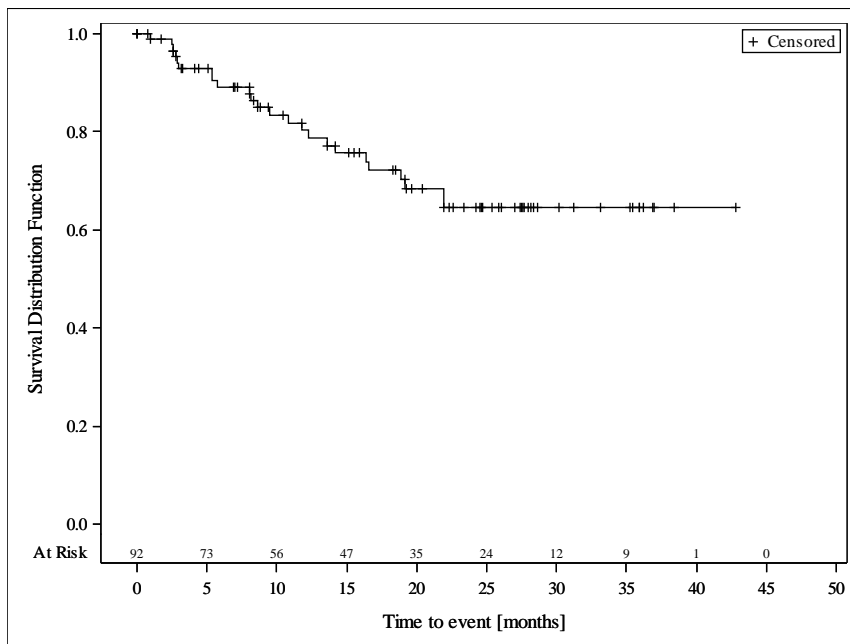


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-157: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (12 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	1/9 (11,1)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [13,7; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [13,7; NB]
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M14-032 bei 11,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (12 Punkte) wurde nicht erreicht (95 %-KI: [13,7; NB]).

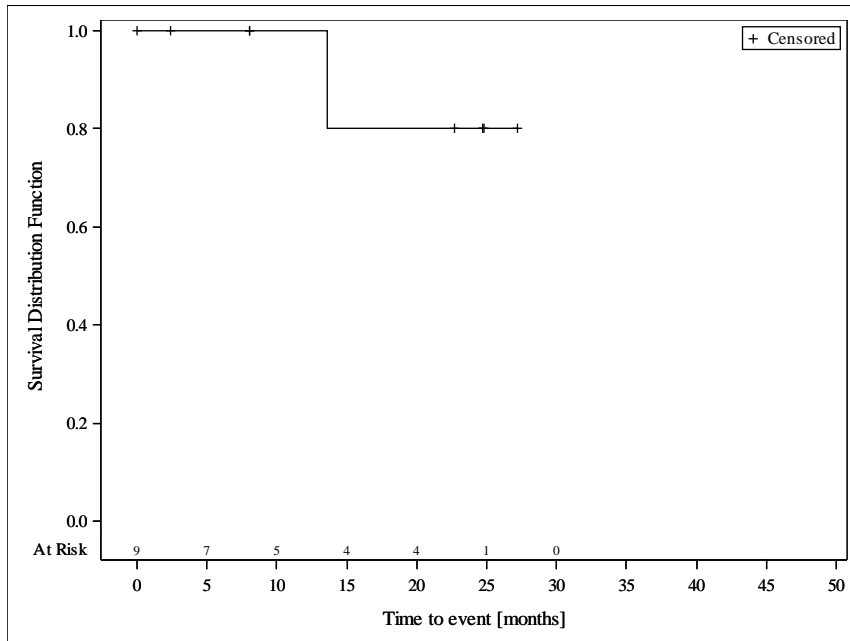


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Abnahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-158: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	41/66 (62,1)
M14-032	17/26 (65,4)
Gepoolt	58/92 (63,0)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,6 [2,5; 2,8]
M14-032	5,4 [4,4; 7,9]
Gepoolt	2,7 [2,6; 5,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,3 [2,8; 8,1]
M14-032	8,1 [5,4; 11,1]
Gepoolt	6,2 [5,3; 8,1]
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M13-982 bei 62,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) betrug 5,3 Monate (95 %-KI: [2,8; 8,1]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M14-032 bei 65,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) betrug 8,1 Monate (95 %-KI: [5,4; 11,1]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag für die gepoolten Daten bei 63,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) betrug 6,2 Monate (95 %-KI: [5,3; 8,1]).

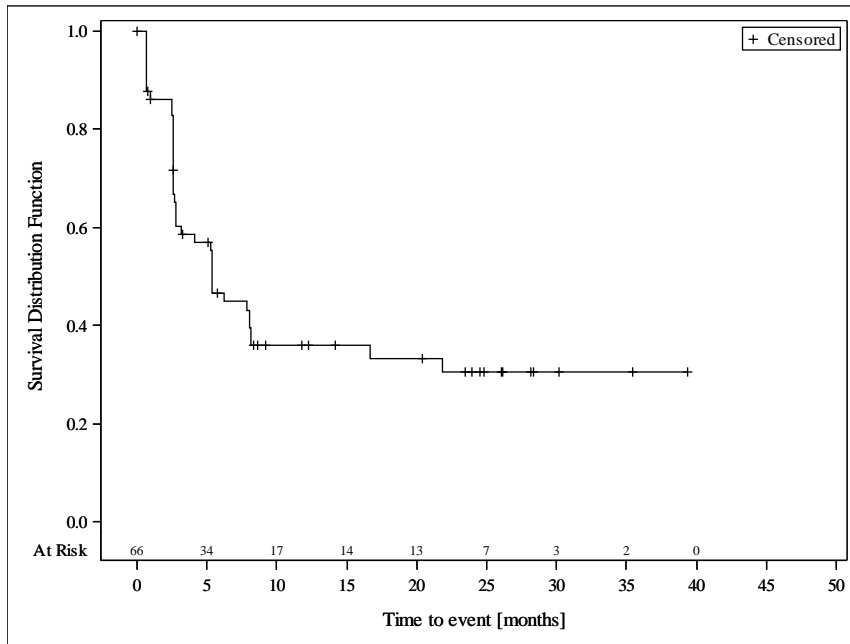


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I
 Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

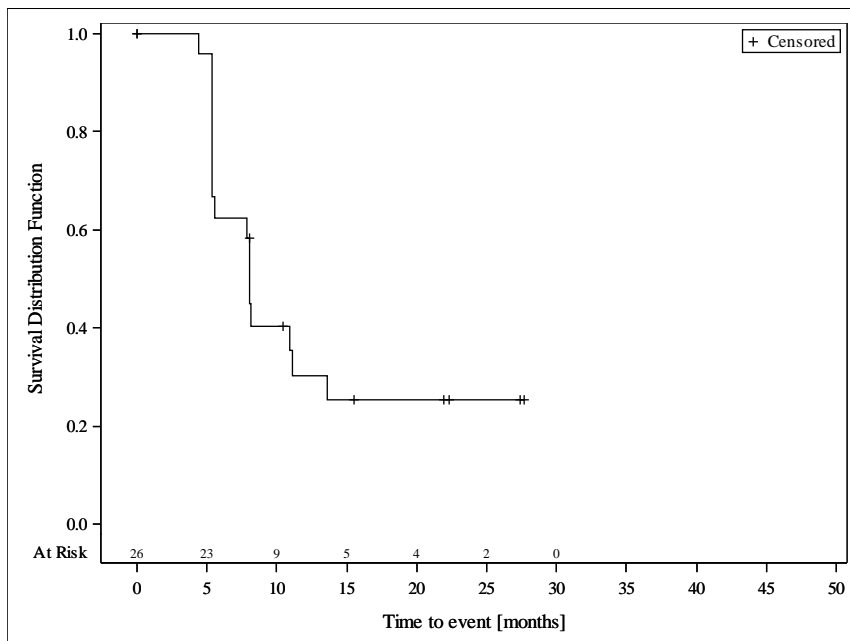


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I
 Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

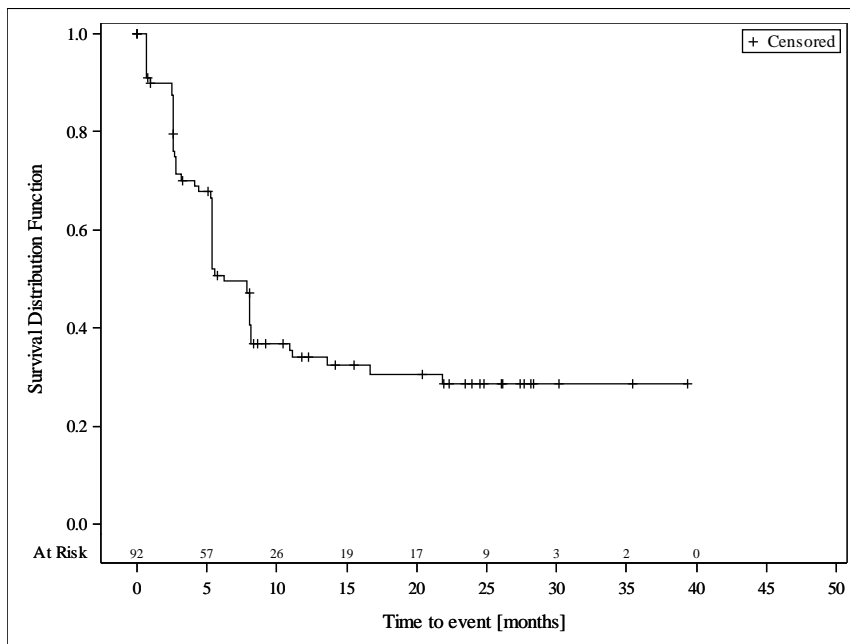


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-159: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	5/9 (55,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,2; 5,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,2; NB]
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M14-032 bei 55,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte) betrug 5,3 Monate (95 %-KI: [5,2; NB]).

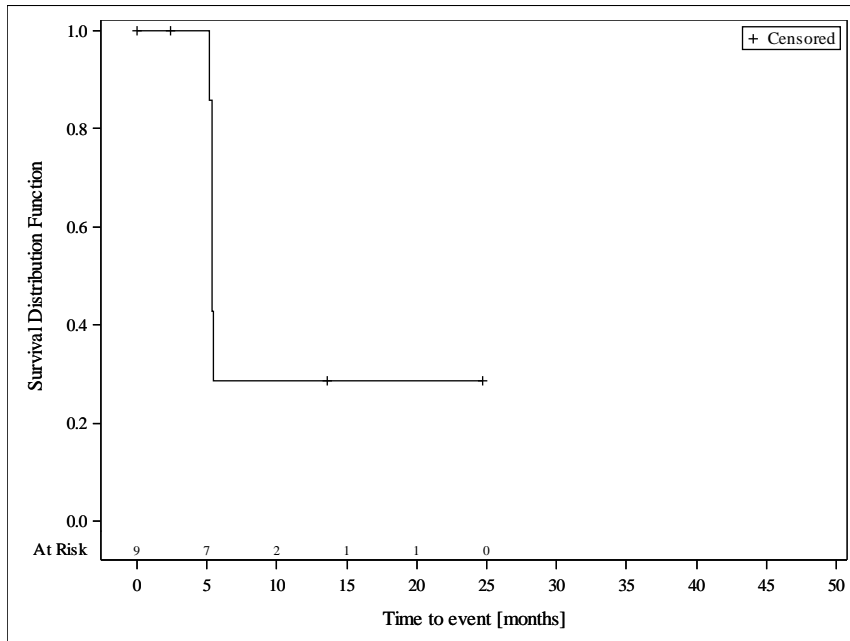


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-160: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (12 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	33/66 (50,0)
M14-032	14/26 (53,8)
Gepoolt	47/92 (51,1)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,6 [2,6; 5,3]
M14-032	5,5 [4,4; 8,1]
Gepoolt	4,2 [2,6; 5,4]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	8,1 [5,3; NB]
M14-032	8,2 [5,6; NB]
Gepoolt	8,1 [5,4; NB]
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M13-982 bei 50,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (12 Punkte) betrug 8,1 Monate (95 %-KI: [5,3; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M14-032 bei 53,8 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (12 Punkte) betrug 8,2 Monate (95 %-KI: [5,6; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag für die gepoolten Daten bei 51,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (12 Punkte) betrug 8,1 Monate (95 %-KI: [5,4; NB]).

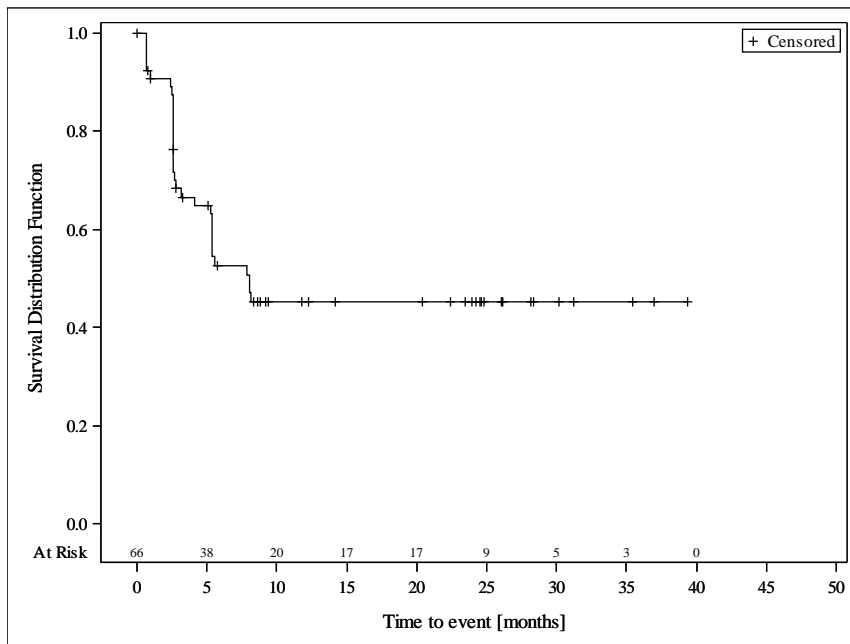


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I
 Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

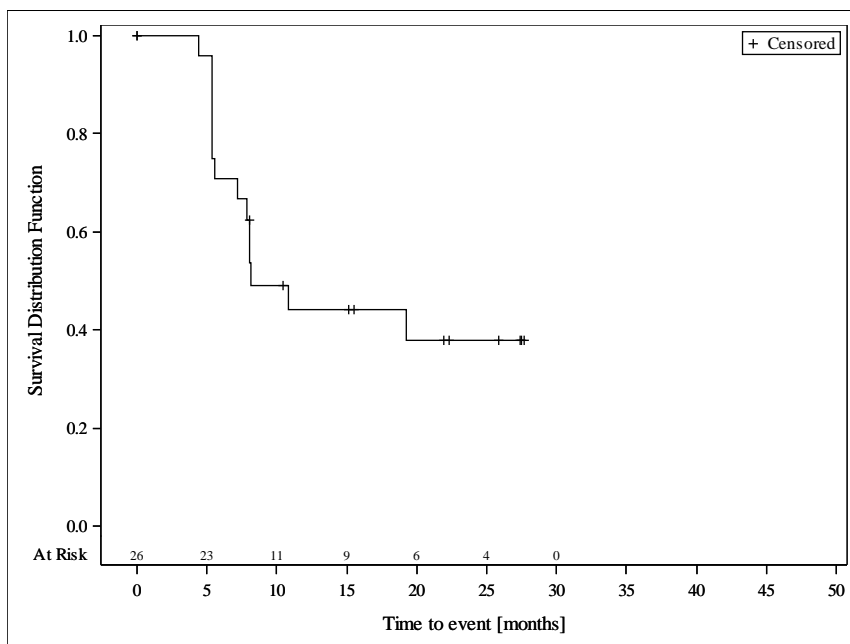


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I
 Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

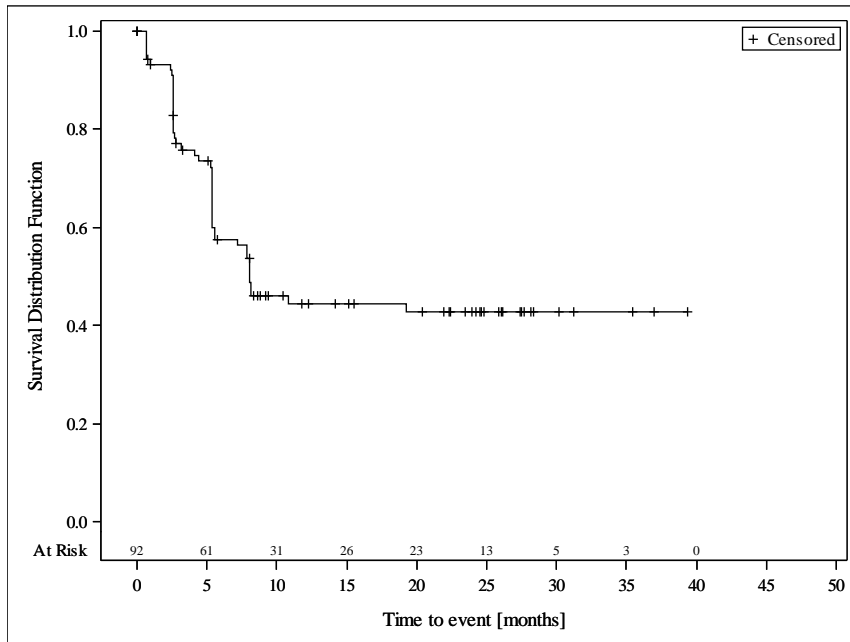


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-161: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (12 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/9 (44,4)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,2; 5,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,2; NB]
EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der EQ-5D-VAS lag in der Studie M14-032 bei 44,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (12 Punkte) betrug 5,3 Monate (95 %-KI: [5,2; NB]).

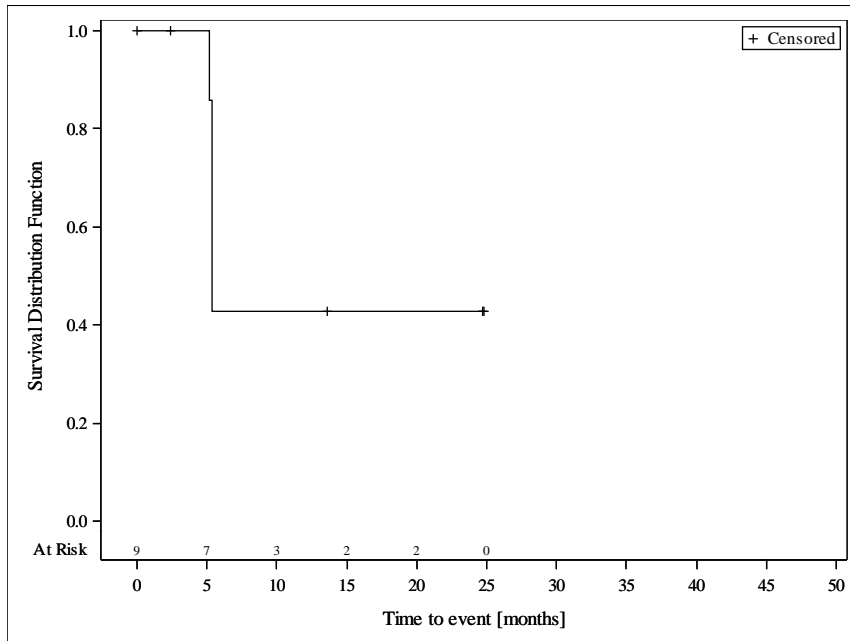


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-VAS „Zeit bis zur Verbesserung“ (Zunahme des Scores um ≥ 12 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

4.3.2.3.3.1.9.3 MDASI**Ergebnisse für Teilpopulation I**

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Symptomatik anhand des MDASI für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patienten- population Endpunkt Studie Visite	Venetoclax					
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD)
Teilpopulation I						
MDASI Symptom-Schweregrad						
M13-982						
Woche 96	68	1,46 (1,51)	35	1,49 (1,54)	0,93 (1,26)	-0,56 (1,32)
Finale Visite	68	1,46 (1,51)	67	1,47 (1,52)	1,46 (1,55)	-0,01 (1,33)
MDASI Symptom-Beeinträchtigung						
M13-982						
Woche 96	69	2,13 (2,47)	36	2,31 (2,56)	1,11 (1,77)	-1,20 (2,06)
Finale Visite	69	2,13 (2,47)	68	2,15 (2,48)	1,91 (2,52)	-0,24 (2,73)
a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben;						
b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben;						
MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MW Mittelwert; SD: Standardabweichung						

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu MDASI**M13-982**

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des MDASI (Symptom-Schweregrad) zu Woche 96 eine Verbesserung um 0,56 Punkte (SD: 1,32) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 0,01 Punkte (SD: 1,33).

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des MDASI (Symptom-Beeinträchtigung) zu Woche 96 eine Verbesserung um 1,20 Punkte (SD: 2,06) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 0,24 Punkte (SD: 2,73).

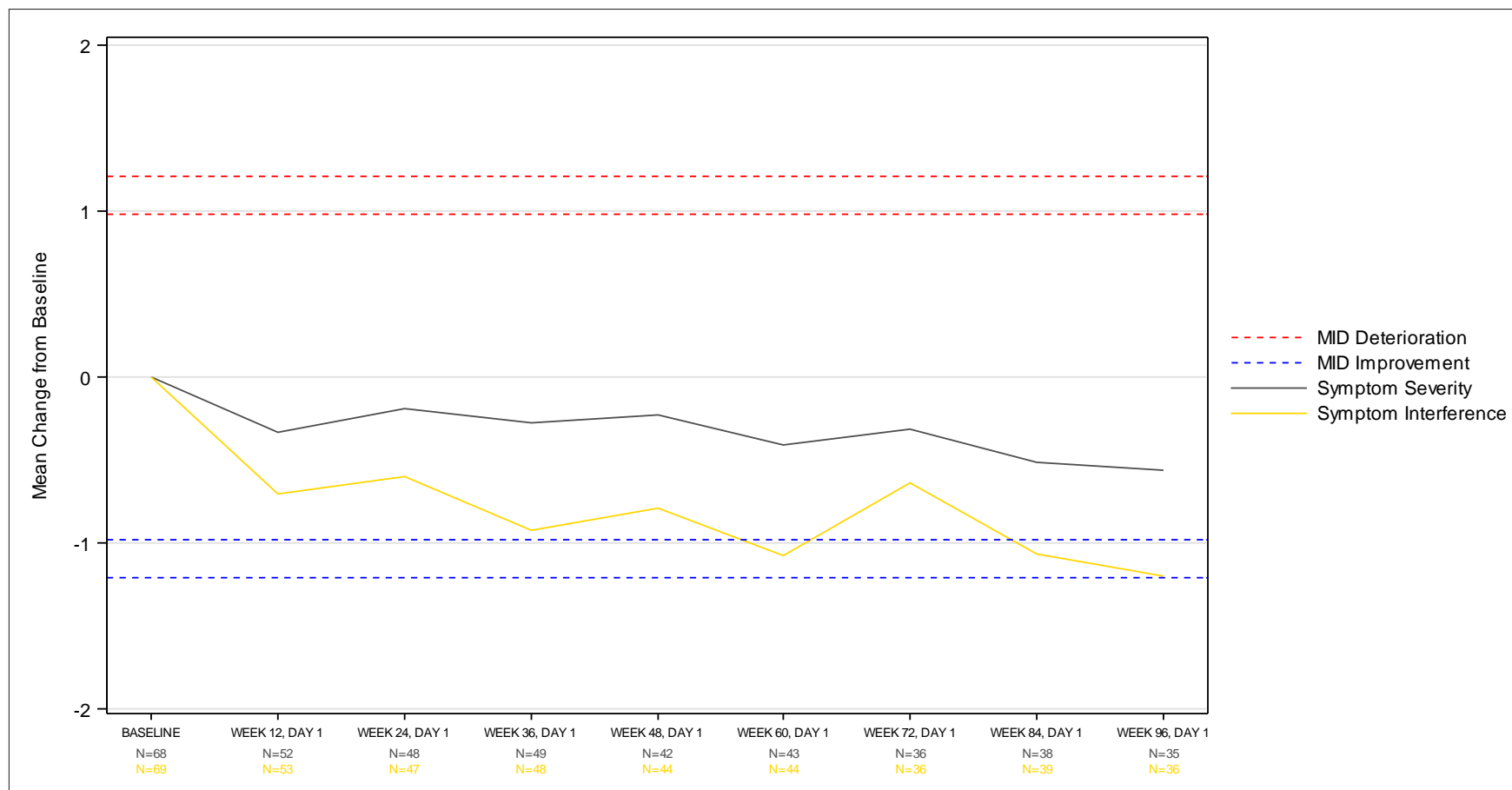


Abbildung 128: Verlauf der Bewertungen von Symptomschwere und Beeinträchtigungsschwere des MDASI erhoben in der Studie M13-982 (Teilpopulation I)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

Tabelle 4-163: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	28/69 (40,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,3 [2,6; 8,6]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	35,5 [9,4; NB]
KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des MDASI (Symptom-Beeinträchtigung) lag in der Studie M13-982 bei 40,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) betrug 35,5 Monate (95 %-KI: [9,4; NB]).

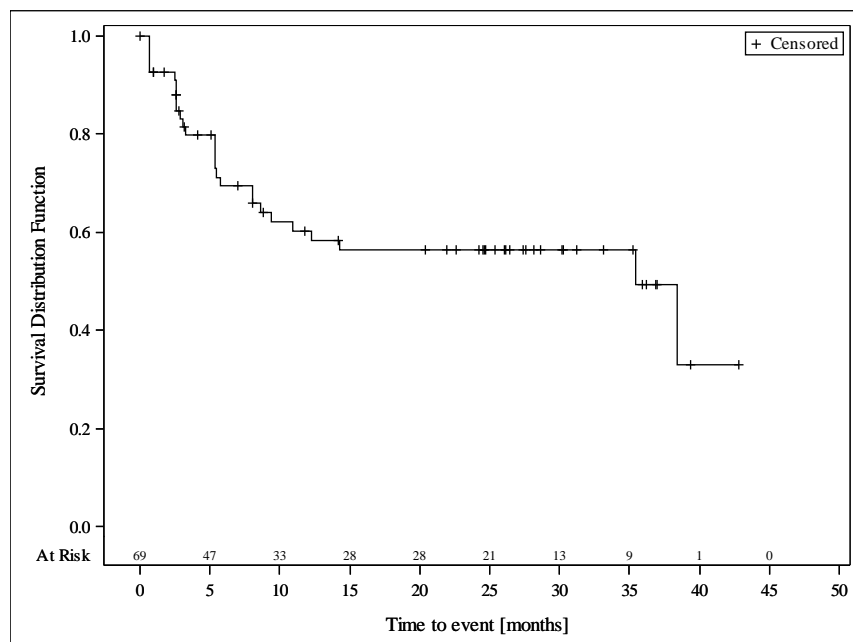


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

Tabelle 4-164: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (1,21 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	26/69 (37,7)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,4 [3,1; 10,9]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	38,4 [10,9; NB]
KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des MDASI (Symptom-Beeinträchtigung) lag in der Studie M13-982 bei 37,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (1,21 Punkte) betrug 38,4 Monate (95 %-KI: [10,9; NB]).

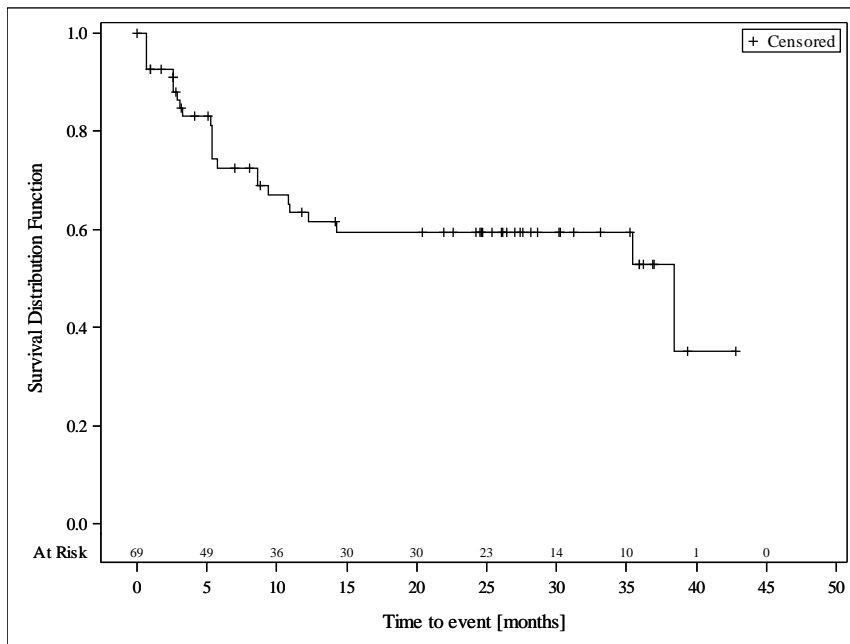


Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Zunahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

Tabelle 4-165: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	28/69 (40,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,6 [2,6; 5,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [5,4; NB]
KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des MDASI (Symptom-Beeinträchtigung) lag in der Studie M13-982 bei 40,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,4; NB]).

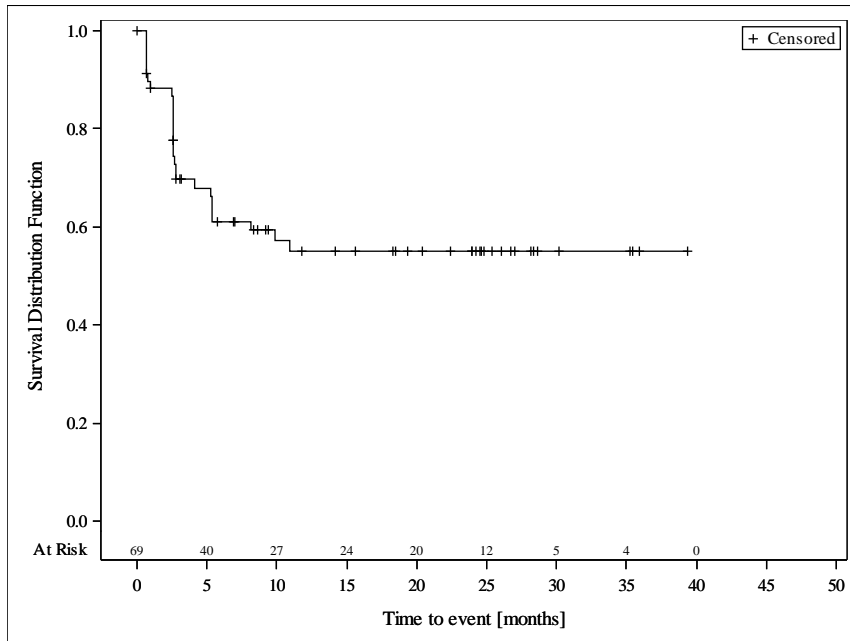


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung „Zeit bis zur Verbesserung“ (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

Tabelle 4-166: Ergebnisse für MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (1,21 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	25/69 (36,2)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,8 [2,6; 8,1]

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [8,1; NB]
KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des MDASI (Symptom-Beeinträchtigung) lag in der Studie M13-982 bei 36,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (1,21 Punkte) wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,1; NB]).

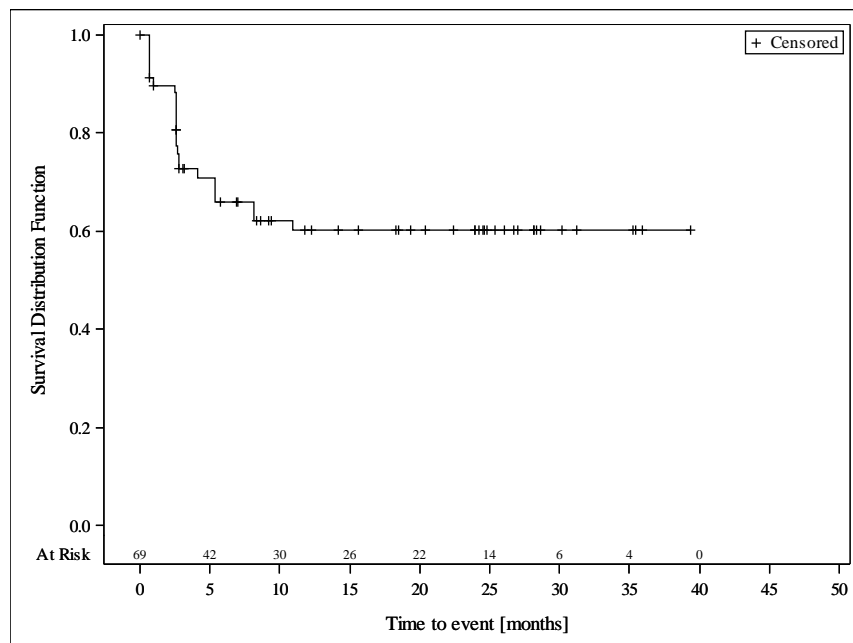


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Beeinträchtigung „Zeit bis zur Verbesserung“ (Abnahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

Tabelle 4-167: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	19/68 (27,9)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	12,3 [5,4; 38,4]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	38,4 [38,4; NB]
KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des MDASI (Symptom-Schweregrad) lag in der Studie M13-982 bei 27,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte) betrug 38,4 Monate (95 %-KI: [38,4; NB]).

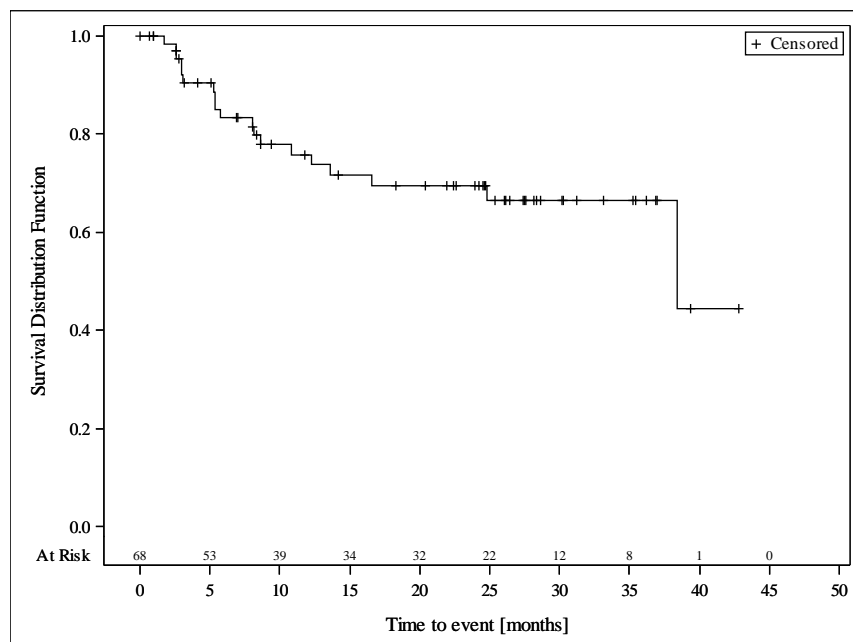


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

Tabelle 4-168: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (1,21 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	15/68 (22,1)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	16,6 [8,1; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	38,4 [38,4; NB]
KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des MDASI (Symptom-Schweregrad) lag in der Studie M13-982 bei 22,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung (1,21 Punkte) betrug 38,4 Monate (95 %-KI: [38,4; NB]).

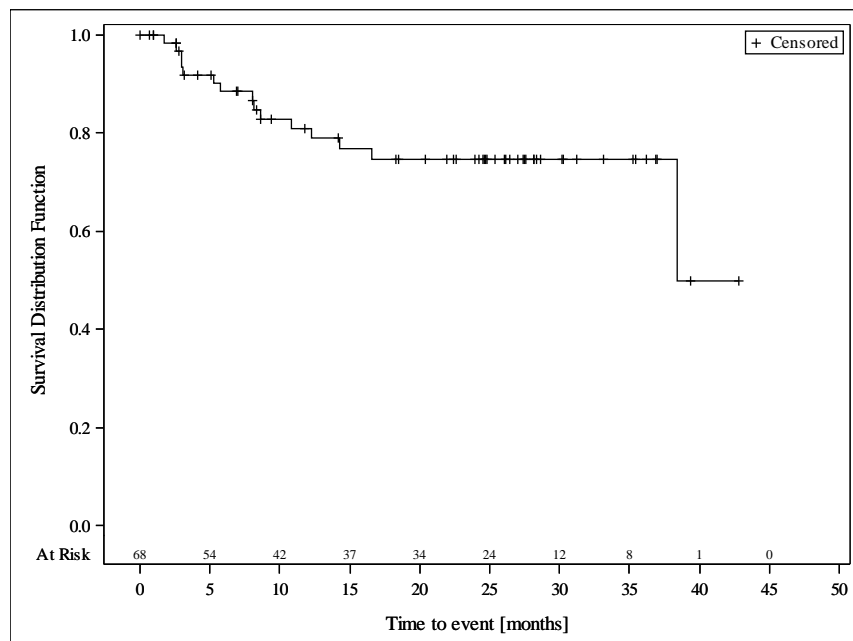


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Zunahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

Tabelle 4-169: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	19/68 (27,9)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,3 [2,6; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [NB; NB]
KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des MDASI (Symptom-Schweregrad) lag in der Studie M13-982 bei 27,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte) wurde nicht erreicht.

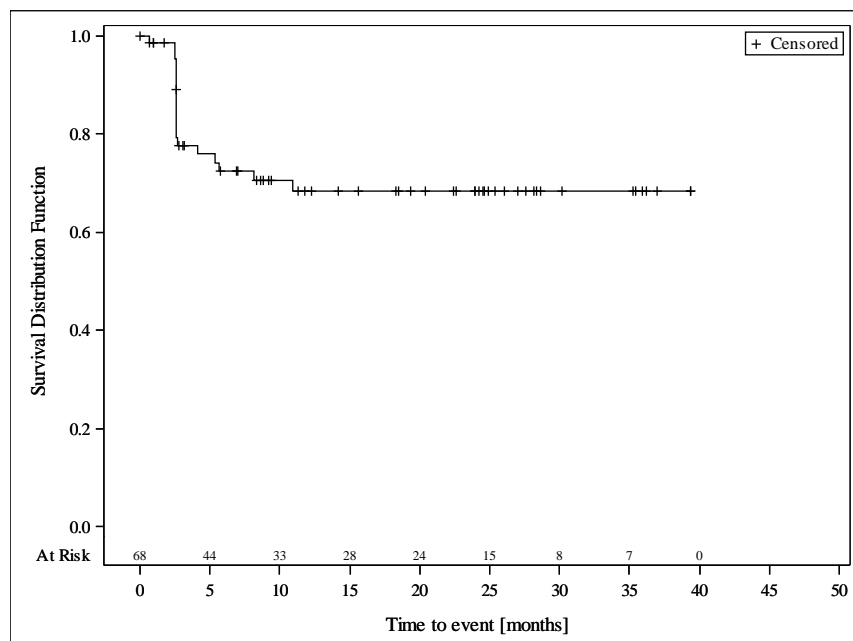


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad „Zeit bis zur Verbesserung“ (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

Tabelle 4-170: Ergebnisse für MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (1,21 Punkte)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	15/68 (22,1)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	21,9 [2,6; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [NB; NB]
KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des MDASI (Symptom-Schweregrad) lag in der Studie M13-982 bei 22,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung (1,21 Punkte) wurde nicht erreicht.

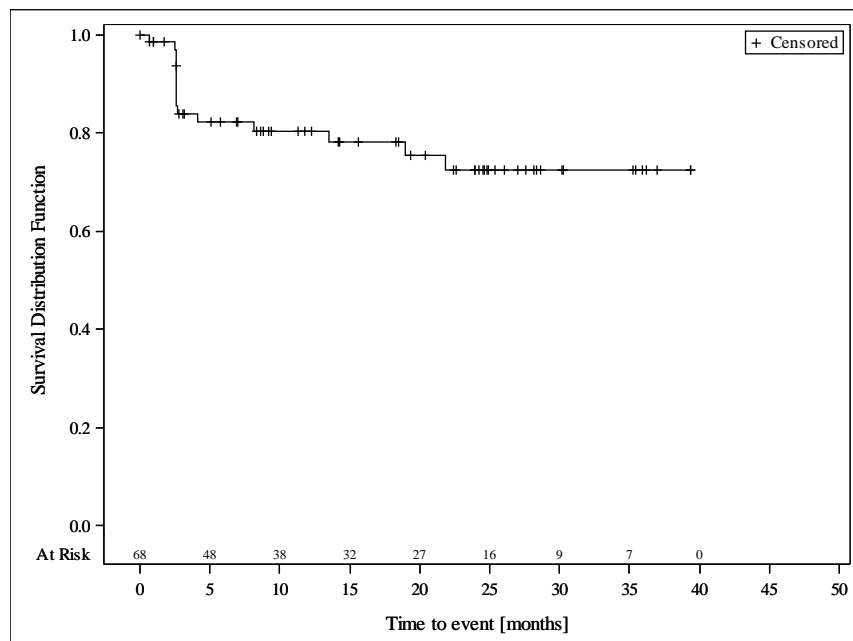


Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für MDASI Symptom-Schweregrad „Zeit bis zur Verbesserung“ (Abnahme des Scores um $\geq 1,21$ Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-171: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
M13-982	<p>EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö). Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen folgende Funktionsskalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion <p>Für die oben genannten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus werden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung des Scores von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung • Mittlere Änderung des Scores von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: Es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt. • Zeit bis zur Verschlechterung: Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verbesserung: Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. <p>Die analysierte Population schließt Patienten ein, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.</p>

Studie	Operationalisierung
M14-032	<p>EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö). Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.</p> <p>Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen folgende Funktionsskalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion <p>Für die oben genannten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus werden folgende Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung des Scores von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung • Mittlere Änderung des Scores von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: Es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt. • Zeit bis zur Verschlechterung: Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. • Zeit bis zur Verbesserung: Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. <p>Die analysierte Population schließt Patienten ein, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.</p>
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement	

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

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

Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) operationalisiert.

Werte zum EORTC QLQ-C30 wurden in der Studie M13-982 zu den Tagen 1 der Wochen 1, 5, 12, 24 und alle 12 Wochen ab Woche 36 sowie zur finalen Visite erhoben, in der Studie M14-032 zu den Tagen 1 der Wochen 1 und 24, alle 12 Wochen ab Woche 24 sowie zur finalen Visite.

Die PRO-Analysen basierten auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 waren die primären Analysen sowohl die Veränderung der Skalen von Baseline bis zum Bewertungszeitpunkt als auch die Zeit bis zur Verschlechterung und die Zeit bis zur Verbesserung, wobei eine Veränderung des Scores um mindestens 10 Punkte von Baseline zum Bewertungszeitpunkt als klinisch relevant angesehen wurde. Neben der mittleren Veränderung der Skalen von Baseline wurde zusätzlich eine MMRM-Analyse für Woche 96 dargestellt. MMRM-Analysen sind zur finalen Visite nicht durchführbar, da die finale Visite keinen definierten Zeitpunkt darstellt. Daher werden lediglich zusätzlich zur mittleren Veränderung der Skalen von Baseline MMRM-Analysen zu Woche 96 dargestellt, die jedoch nicht als primäre Analysen betrachtet werden.

Die Darstellung der Veränderung der Skalen von Baseline bis zum Bewertungszeitpunkt erfolgt zum Zeitpunkt Woche 96 und zur finalen Visite, da diese Visiten als am relevantesten erachtet werden. Eine Veränderung des Scores wird nur für die Patienten berechnet, für die

sowohl ein Wert zum Bewertungszeitpunkt als auch ein Baselinewert vorliegt. Bei den MMRM-Analysen fließen alle Patienten ins Modell ein, die mindestens zu einer Visite (bis einschließlich Woche 96) und zu Baseline einen Wert haben. Neben der tabellarischen Darstellung der Veränderung der Skalen zu den beiden Bewertungszeitpunkten erfolgt eine grafische Veranschaulichung der Verläufe der Skalen zu verschiedenen Zeitpunkten.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.9 dargestellt.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet. Die Studienunterlagen zu M13-982 und M14-032 zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studien M13-982 und M14-032 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studien keine Verblindung des Prüfarztes erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-173: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Mittlere Veränderung zu Baseline und MMRM-Analyse für Woche 96) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
Teilpopulation I							
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus							
M13-982							
Woche 96	63	62,17 (23,94)	37	63,51 (22,60)	70,50 (22,19)	6,98 (19,20)	4,66 (3,73)
Finale Visite	63	62,17 (23,94)	63	62,17 (23,94)	61,90 (26,85)	-0,26 (25,79)	-

Relevante Patienten- population Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Ausgangs- wert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
M14-032							
Woche 96	54	57,87 (27,73)	8	72,92 (17,11)	64,58 (27,00)	-8,33 (31,18)	-8,00 (6,20)
Finale Visite	54	57,87 (27,73)	50	59,00 (27,35)	62,17 (24,41)	3,17 (22,20)	-
Gepoolt							
Woche 96	117	60,19 (25,73)	45	65,19 (21,85)	69,44 (22,89)	4,26 (22,16)	2,63 (3,09)
Finale Visite	117	60,19 (25,73)	113	60,77 (25,43)	62,02 (25,68)	1,25 (24,22)	-
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion							
M13-982							
Woche 96	66	77,68 (20,27)	38	80,00 (20,03)	87,19 (14,74)	7,19 (16,06)	4,65 (3,04)
Finale Visite	66	77,68 (20,27)	65	77,44 (20,33)	76,46 (28,01)	-0,97 (24,76)	-
M14-032							
Woche 96	54	79,01 (21,37)	8	85,00 (15,43)	87,50 (14,45)	2,50 (13,77)	-1,42 (4,21)
Finale Visite	54	79,01 (21,37)	50	80,93 (20,38)	78,83 (21,88)	-2,10 (14,51)	-
Gepoolt							
Woche 96	120	78,28 (20,70)	46	80,87 (19,25)	87,25 (14,53)	6,38 (15,65)	2,92 (2,38)
Finale Visite	120	78,28 (20,70)	115	78,96 (20,34)	77,49 (25,45)	-1,46 (20,86)	-
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion							
M13-982							
Woche 96	66	70,45 (30,63)	38	75,00 (29,19)	80,70 (23,42)	5,70 (28,81)	3,41 (4,83)
Finale Visite	66	70,45 (30,63)	65	70,00 (30,65)	73,08 (32,77)	3,08 (35,10)	-
M14-032							
Woche 96	54	71,30 (32,77)	8	91,67 (12,60)	95,83 (11,79)	4,17 (19,42)	4,61 (7,49)
Finale Visite	54	71,30 (32,77)	50	74,00 (30,71)	74,00 (30,71)	0,00 (22,84)	-

Relevante Patienten- population Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Ausgangs- wert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
Gepoolt							
Woche 96	120	70,83 (31,48)	46	77,90 (27,68)	83,33 (22,50)	5,43 (27,23)	2,76 (3,92)
Finale Visite	120	70,83 (31,48)	115	71,74 (30,60)	73,48 (31,75)	1,74 (30,30)	-
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion							
M13-982							
Woche 96	66	84,60 (22,13)	38	87,28 (17,94)	84,65 (20,28)	-2,63 (16,68)	-3,66 (2,79)
Finale Visite	66	84,60 (22,13)	65	84,36 (22,22)	80,77 (23,24)	-3,59 (21,95)	-
M14-032							
Woche 96	54	79,94 (24,74)	8	87,50 (7,72)	87,50 (11,79)	0,00 (8,91)	-2,84 (5,98)
Finale Visite	54	79,94 (24,74)	50	82,00 (22,80)	78,67 (26,31)	-3,33 (19,34)	-
Gepoolt							
Woche 96	120	82,50 (23,36)	46	87,32 (16,55)	85,14 (19,00)	-2,17 (15,56)	-3,70 (2,49)
Finale Visite	120	82,50 (23,36)	115	83,33 (22,40)	79,86 (24,53)	-3,48 (20,77)	-
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion							
M13-982							
Woche 96	66	76,26 (22,04)	38	76,32 (24,39)	82,02 (18,94)	5,70 (21,58)	2,91 (3,03)
Finale Visite	66	76,26 (22,04)	65	76,41 (22,17)	75,34 (23,16)	-1,07 (20,35)	-
M14-032							
Woche 96	54	79,63 (22,62)	8	85,42 (9,71)	88,54 (12,55)	3,13 (13,32)	-1,17 (5,23)
Finale Visite	54	79,63 (22,62)	50	80,83 (22,77)	78,67 (25,82)	-2,17 (18,38)	-
Gepoolt							
Woche 96	120	77,78 (22,27)	46	77,90 (22,72)	83,15 (18,04)	5,25 (20,29)	1,47 (2,55)
Finale Visite	120	77,78 (22,27)	115	78,33 (22,44)	76,79 (24,30)	-1,55 (19,44)	-

Relevante Patienten- population Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangs- wert MW (SD)	N ^b	Ausgangs- wert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion							
M13-982							
Woche 96	66	71,72 (31,07)	38	71,05 (32,58)	84,65 (20,64)	13,60 (25,66)	9,21 (4,59)
Finale Visite	66	71,72 (31,07)	65	71,54 (31,28)	75,90 (28,87)	4,36 (32,04)	-
M14-032							
Woche 96	54	71,60 (28,16)	8	79,17 (19,42)	95,83 (11,79)	16,67 (15,43)	7,44 (6,18)
Finale Visite	54	71,60 (28,16)	50	74,00 (26,55)	73,33 (33,16)	-0,67 (20,47)	-
Gepoolt							
Woche 96	120	71,67 (29,67)	46	72,46 (30,67)	86,59 (19,76)	14,13 (24,08)	6,91 (3,59)
Finale Visite	120	71,67 (29,67)	115	72,61 (29,22)	74,78 (30,70)	2,17 (27,62)	-
a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; c: Analyse basiert auf Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben d: Analyse basiert auf MMRM-Modell mit Visite als Kovariate EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu EORTC QLQ-C30

„Globaler Gesundheitsstatus“

M13-982

In der Studie M13-982 wurde bezüglich des globalen Gesundheitsstatus zu Woche 96 eine Verbesserung um 6,98 Punkte (SD: 19,20) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 0,26 Punkte (SD: 25,79).

M14-032

In der Studie M14-032 (Teilpopulation I) wurde bezüglich des globalen Gesundheitsstatus zu Woche 96 eine Verschlechterung um 8,33 Punkte (SD: 31,18) beobachtet. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 3,17 Punkte (SD: 22,20).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich des globalen Gesundheitsstatus zu Woche 96 eine Verbesserung um 4,26 Punkte (SD: 22,16) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 1,25 Punkte (SD: 24,22).

„Körperliche Funktion“*M13-982*

In der Studie M13-982 wurde bezüglich der körperlichen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 7,19 Punkte (SD: 16,06) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 0,97 Punkte (SD: 24,76).

M14-032

In der Studie M14-032 (Teilpopulation I) wurde bezüglich der körperlichen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 2,50 Punkte (SD: 13,77) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 2,10 Punkte (SD: 14,51).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich der körperlichen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung 6,38 Punkte (SD: 15,65) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 1,46 Punkte (SD: 20,86).

„Rollenfunktion“*M13-982*

In den der Studie M13-982 wurde bezüglich der Rollenfunktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 5,70 Punkte (SD: 28,81) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 3,08 Punkte (SD: 35,10).

M14-032

In der Studie M14-032 (Teilpopulation I) wurde bezüglich der Rollenfunktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 4,17 Punkte (SD: 19,42) erreicht. Bis zur finalen Visite veränderte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert nicht (0,00 Punkte (SD: 22,84)).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich der Rollenfunktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 5,43 Punkte (SD: 27,23) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 1,74 Punkte (SD: 30,30).

„Kognitive Funktion“*M13-982*

In der Studie M13-982 wurde bezüglich der kognitiven Funktion zu Woche 96 eine Verschlechterung um 2,63 Punkte (SD: 16,68) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 3,59 Punkte (SD: 21,95).

M14-032

In der Studie M14-032 (Teilpopulation I) wurde bezüglich der kognitiven Funktion zu Woche 96 keine Veränderung (0,00 Punkte (SD: 8,91)) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 3,33 Punkte (SD: 19,34).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich der kognitiven Funktion zu Woche 96 eine Verschlechterung um 2,17 Punkte (SD: 15,56) beobachtet. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 3,48 Punkte (SD: 20,77).

„Emotionale Funktion“*M13-982*

In den der Studie M13-982 wurde bezüglich der emotionalen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 5,70 Punkte (SD: 21,58) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 1,07 Punkte (SD: 20,35).

M14-032

In der Studie M14-032 (Teilpopulation I) wurde bezüglich der emotionalen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 3,12 Punkte (SD: 13,32) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 2,17 Punkte (SD: 18,38).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich der emotionalen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung 5,25 Punkte (SD: 20,29) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 1,55 Punkte (SD: 19,44).

„Soziale Funktion“*M13-982*

In den der Studie M13-982 wurde bezüglich der sozialen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 13,60 Punkte (SD: 25,66) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 4,36 Punkte (SD: 32,04).

M14-032

In der Studie M14-032 (Teilpopulation I) wurde bezüglich der sozialen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 16,67 Punkte (SD: 15,43) erreicht. Bis zur finalen Visite verschlechterte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 0,67 Punkte (SD: 20,47).

Gepoolt

In den gepoolten Daten wurde bezüglich der sozialen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 14,13 Punkte (SD: 24,08) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 2,17 Punkte (SD: 27,62).

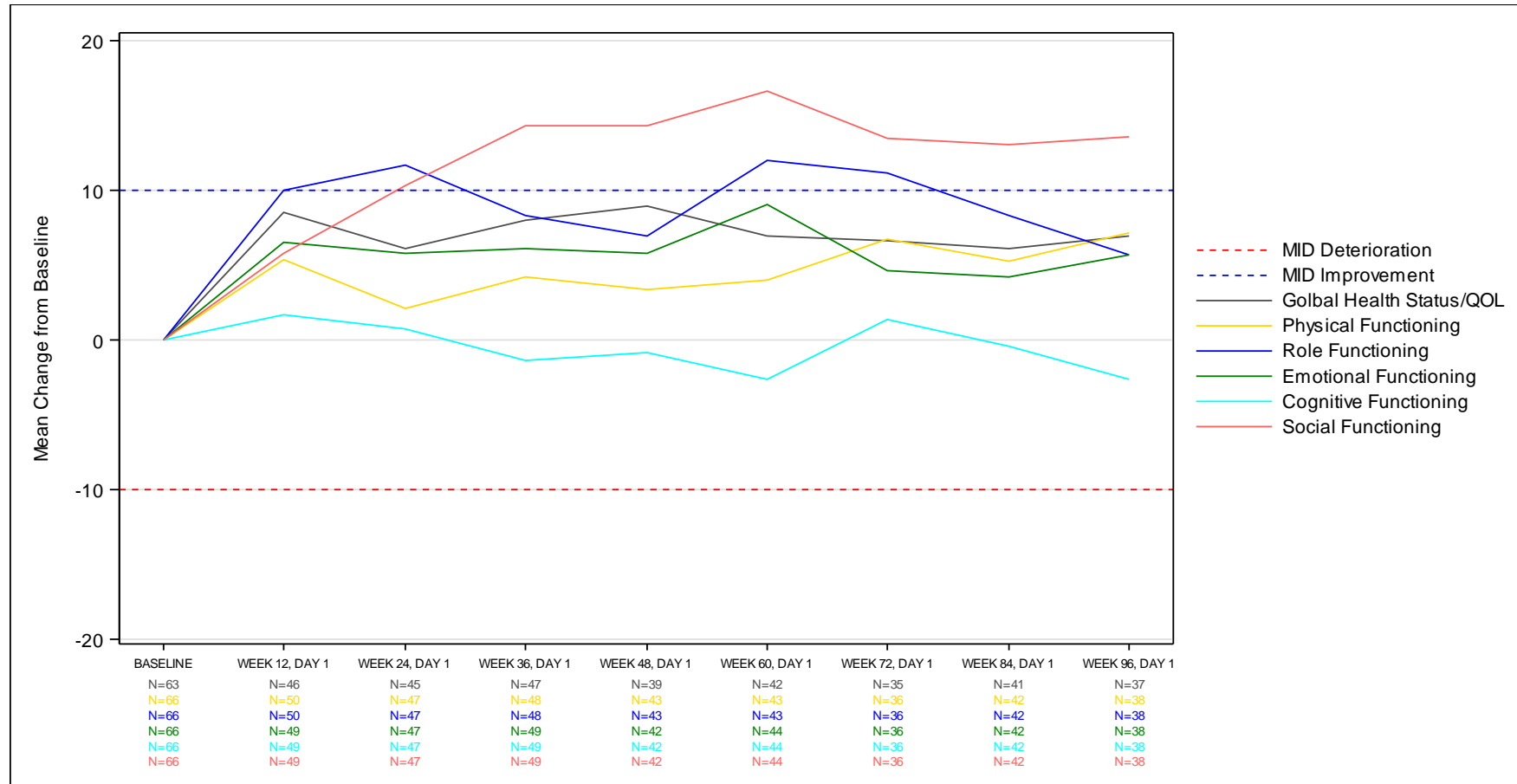


Abbildung 137: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M13-982 (Teilpopulation I)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

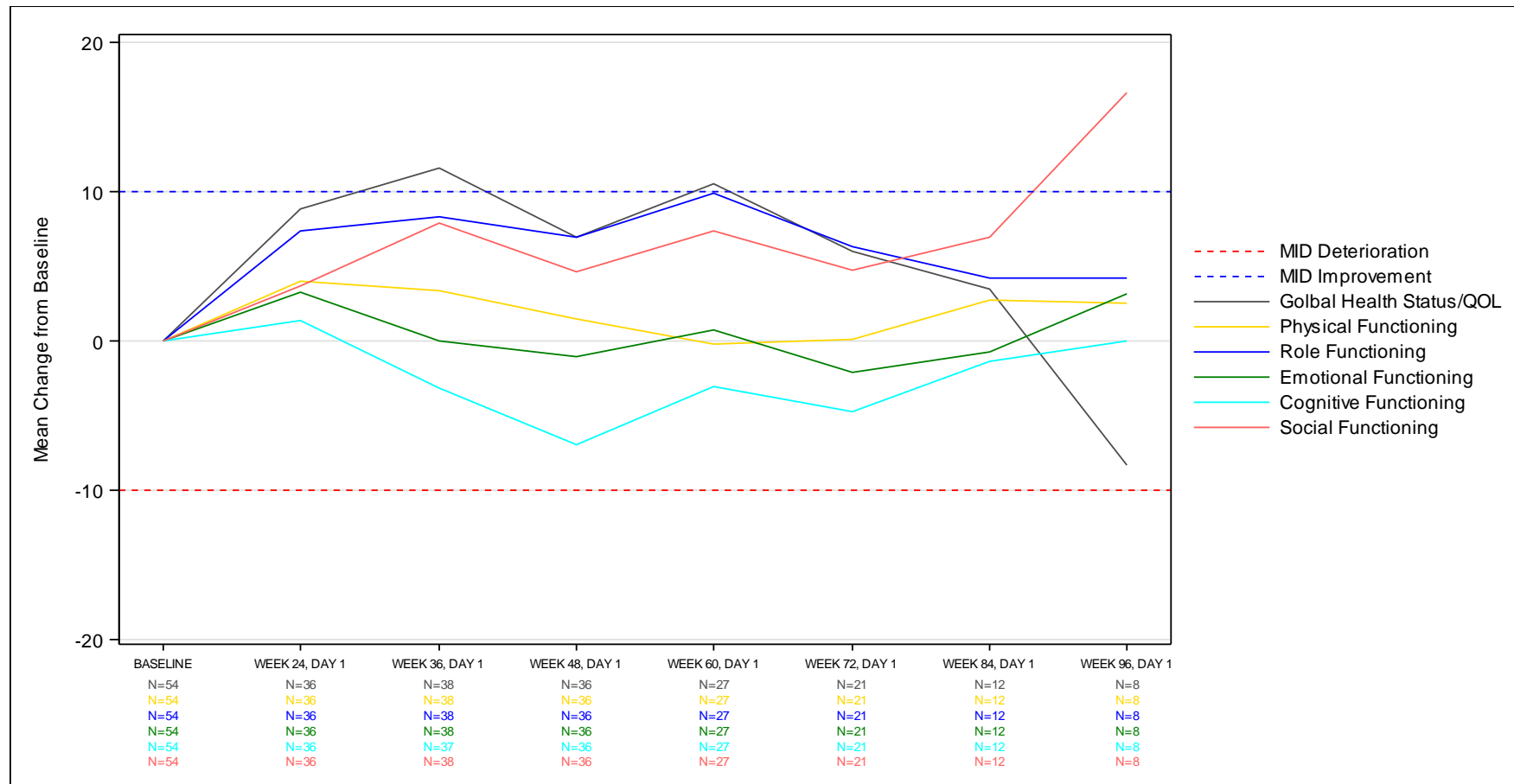


Abbildung 138: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation I)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

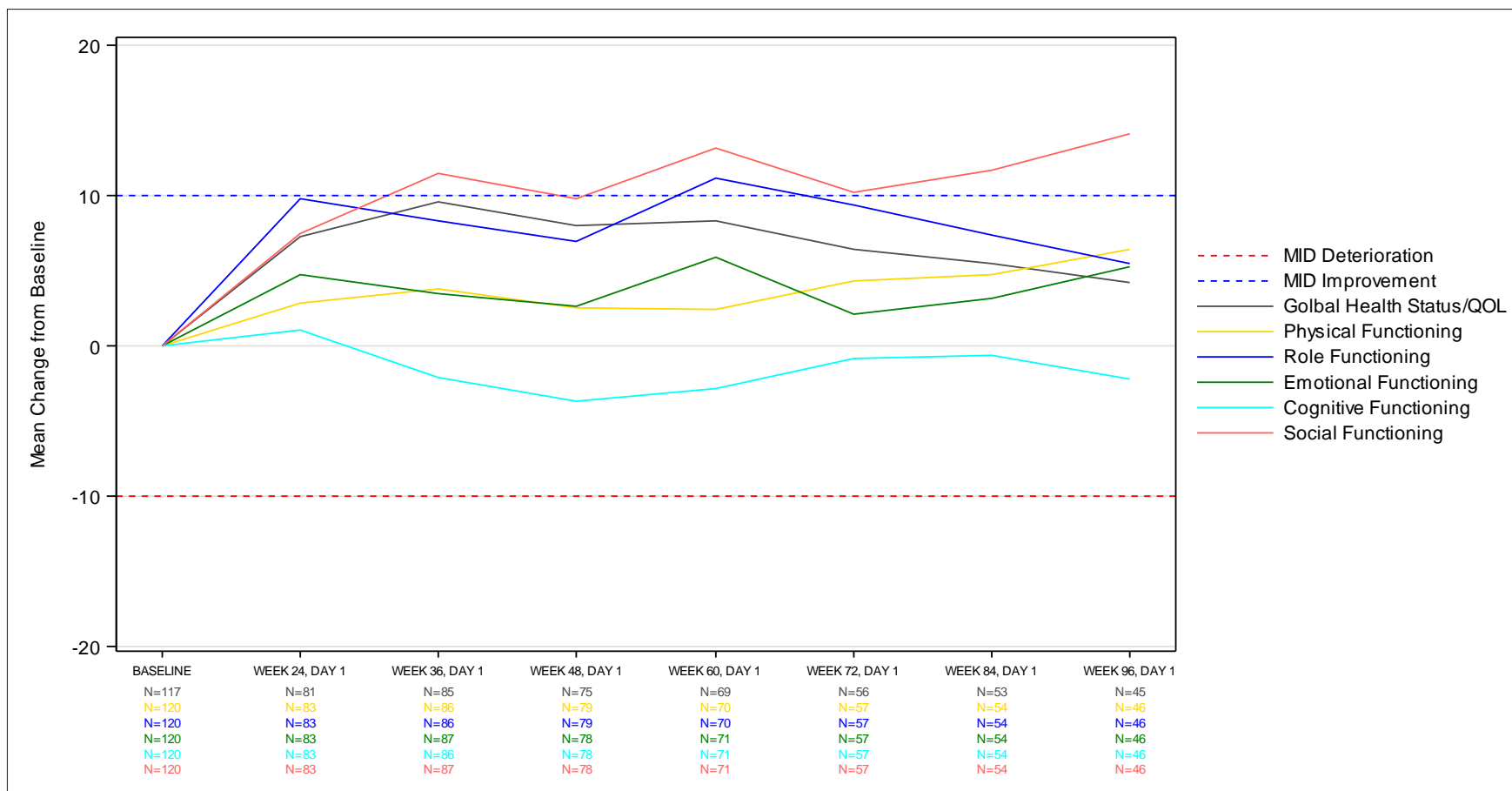


Abbildung 139: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in den gepoolten Daten (Teilpopulation I)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Mittlere Veränderung zu Baseline und MMRM-Analyse für Woche 96) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
Teilpopulation II							
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus							
M14-032							
Woche 96	14	60,71 (29,68)	4	66,67 (30,43)	81,25 (17,18)	14,58 (23,94)	9,80 (13,32)
Finale Visite	14	60,71 (29,68)	13	65,38 (24,96)	69,23 (25,32)	3,85 (24,68)	-
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion							
M14-032							
Woche 96	14	76,55 (28,66)	4	81,67 (21,34)	90,00 (15,87)	8,33 (17,53)	6,41 (9,66)
Finale Visite	14	76,55 (28,66)	13	80,90 (24,56)	90,64 (10,71)	9,74 (26,89)	-
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion							
M14-032							
Woche 96	14	58,33 (35,66)	4	75,00 (28,87)	91,67 (16,67)	16,67 (23,57)	18,13 (11,43)
Finale Visite	14	58,33 (35,66)	13	62,82 (32,74)	87,18 (25,60)	24,36 (31,63)	-
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion							
M14-032							
Woche 96	14	77,38 (25,83)	4	87,50 (15,96)	95,83 (8,33)	8,33 (16,67)	7,83 (7,96)
Finale Visite	14	77,38 (25,83)	13	82,05 (19,79)	89,74 (12,80)	7,69 (17,50)	-
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion							
M14-032							
Woche 96	14	80,36 (19,50)	4	83,33 (11,79)	87,50 (8,33)	4,17 (14,43)	-2,48 (7,63)
Finale Visite	14	80,36 (19,50)	13	84,62 (11,71)	88,46 (13,41)	3,85 (15,82)	-

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie Visite	Venetoclax						
	N ^a	Ausgangswert MW (SD)	N ^b	Ausgangswert MW (SD)	Endwert MW (SD)	Veränderung MW (SD) ^c	adjustierte Veränderung MW (SE) ^d
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion							
M14-032							
Woche 96	14	66,67 (29,96)	4	83,33 (19,25)	91,67 (16,67)	8,33 (16,67)	11,12 (8,73)
Finale Visite	14	66,67 (29,96)	13	71,79 (23,94)	84,62 (17,30)	12,82 (22,72)	-
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; c: Analyse basiert auf Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben d: Analyse basiert auf MMRM-Modell mit Visite als Kovariate</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu EORTC QLQ-C30

„Globaler Gesundheitsstatus“

M14-032

In der Studie M14-032 (Teilpopulation II) wurde bezüglich des globalen Gesundheitsstatus zu Woche 96 eine Verbesserung um 14,58 Punkte (SD: 23,94) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 3,85 Punkte (SD: 24,68).

„Körperliche Funktion“

M14-032

In der Studie M14-032 (Teilpopulation II) wurde bezüglich der körperlichen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 8,33 Punkte (SD: 17,53) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 9,74 Punkte (SD: 26,89).

„Rollenfunktion“

M14-032

In der Studie M14-032 (Teilpopulation II) wurde bezüglich der Rollenfunktion zu Woche 96 eine Verbesserung 16,67 Punkte (SD: 23,57) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 24,36 Punkte (SD: 31,63).

„Kognitive Funktion“*M14-032*

In der Studie M14-032 (Teilpopulation II) wurde bezüglich der kognitiven Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 8,33 Punkte (SD: 16,67) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 7,69 Punkte (SD: 17,50).

„Emotionale Funktion“*M14-032*

In der Studie M14-032 (Teilpopulation II) wurde bezüglich der emotionalen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 4,17 Punkte (SD: 14,43) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 3,85 Punkte (SD: 15,82).

„Soziale Funktion“*M14-032*

In der Studie M14-032 (Teilpopulation II) wurde bezüglich der sozialen Funktion zu Woche 96 eine Verbesserung um 8,33 Punkte (SD: 16,67) erreicht. Bis zur finalen Visite verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert der mittlere Wert um 12,82 Punkte (SD: 22,72).

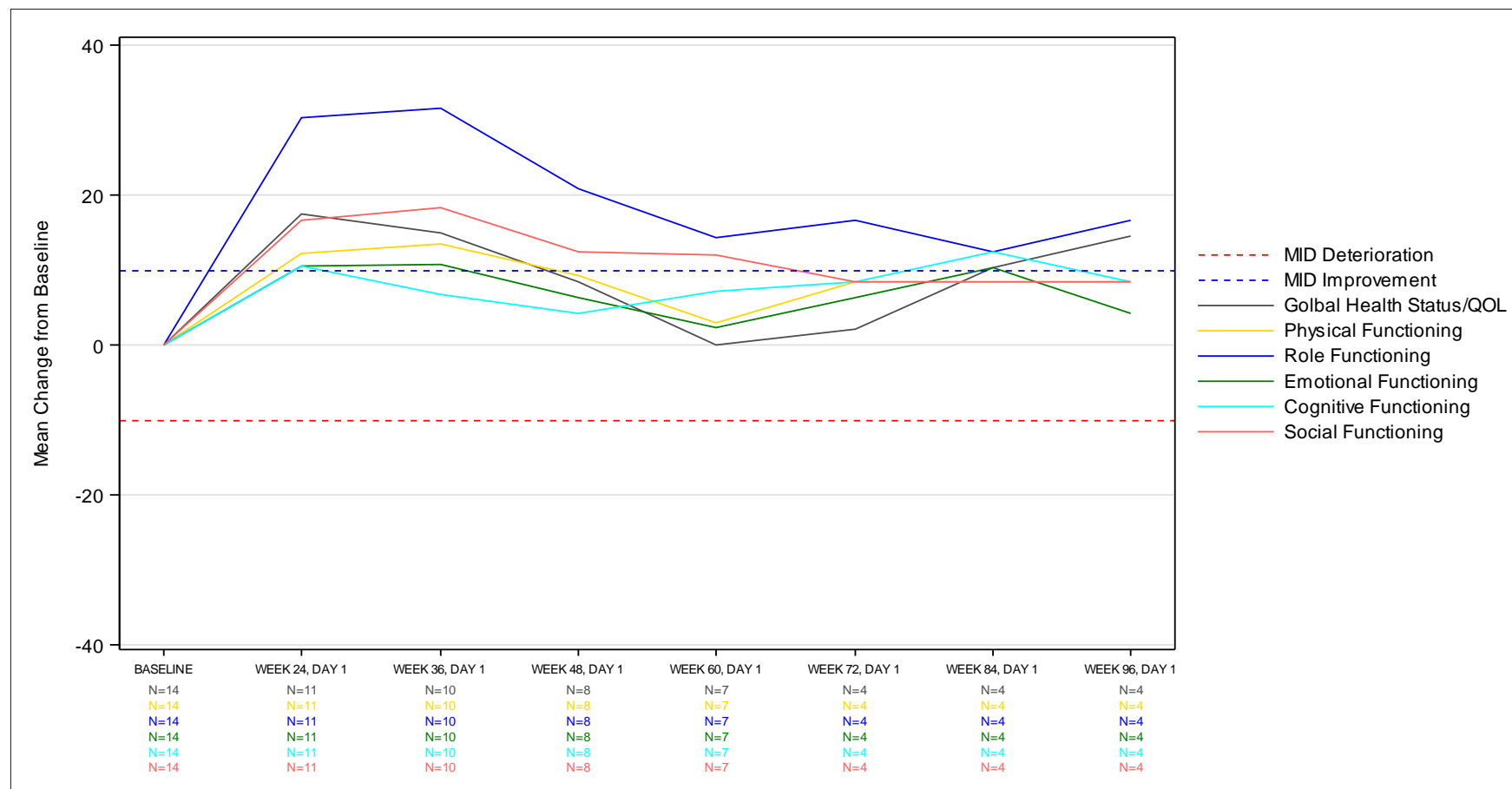


Abbildung 140: Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben in der Studie M14-032 (Teilpopulation II)

Dargestellt als MWD (change from Baseline (Mean)) zu allen Erhebungszeitpunkten. Ergänzend werden die Anzahlen der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zur jeweiligen Bewertung analysierten Patienten (N) angegeben.

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-175: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	31/63 (49,2)
M14-032	14/54 (25,9)
Gepoolt	45/117 (38,5)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,4 [2,8; 10,9]
M14-032	15,9 [10,5; 21,9]
Gepoolt	10,6 [5,4; 13,6]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	19,1 [10,9; NB]
M14-032	21,9 [16,4; NB]
Gepoolt	21,6 [16,6; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus lag in der Studie M13-982 bei 49,29 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 19,1 Monate (95 %-KI: [10,9; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus lag in der Studie M14-032 bei 25,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 21,9 Monate (95 %-KI: [16,4; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus lag für die gepoolten Daten bei 38,5 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 21,6 Monate (95 %-KI: [16,6; NB]).

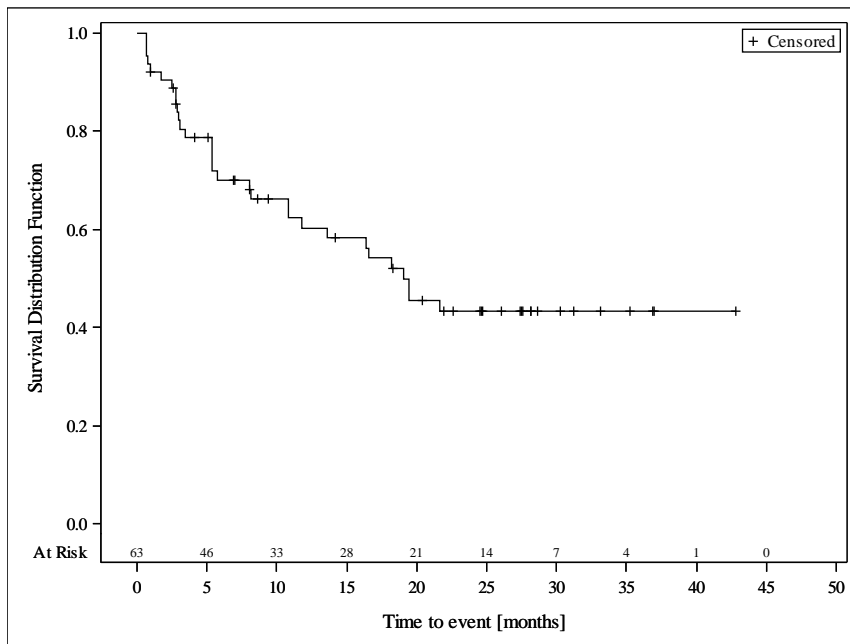


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

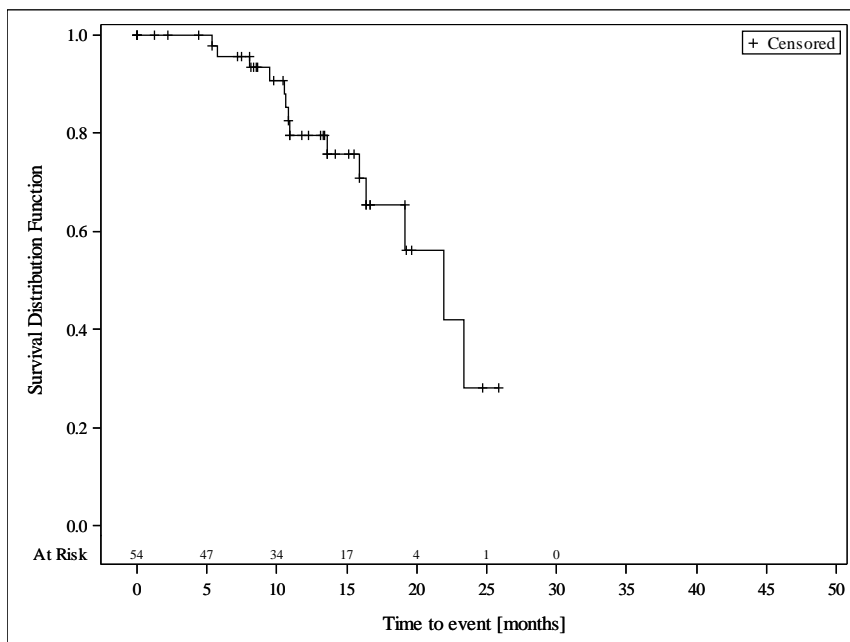


Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

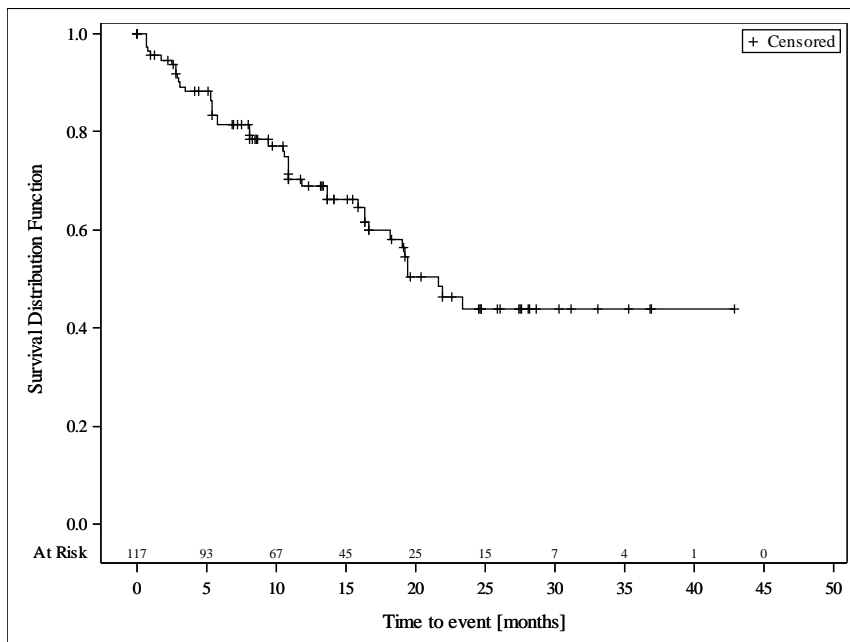


Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-176: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	5/14 (35,7)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	10,8 [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,4; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus lag in der Studie M14-032 bei 35,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,4; NB]).

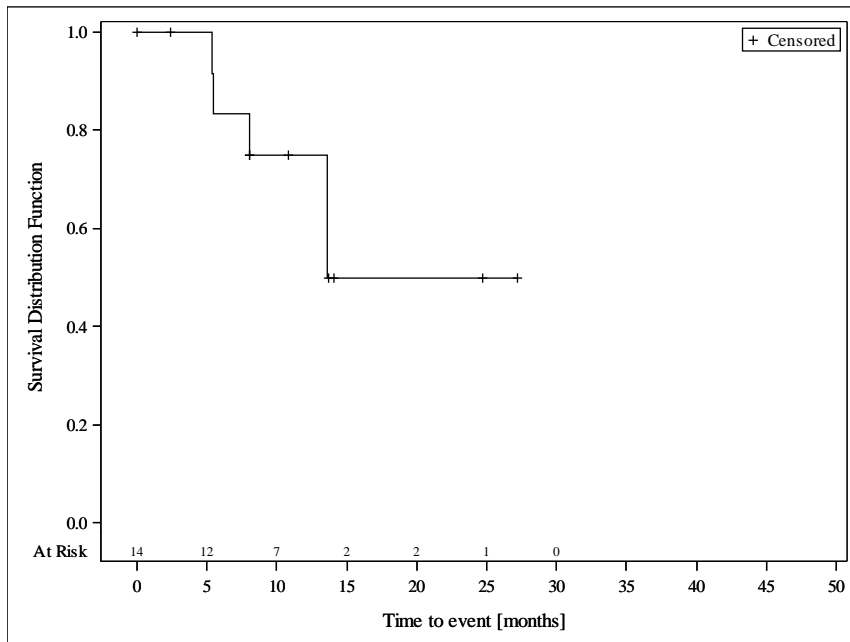


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-177: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	37/63 (58,7)
M14-032	30/54 (55,6)
Gepoolt	67/117 (57,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,6 [2,6; 4,2]
M14-032	5,4 [5,3; 5,4]
Gepoolt	5,3 [2,6; 5,4]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	8,1 [5,3; 13,6]
M14-032	8,3 [5,4; 16,4]
Gepoolt	8,1 [5,4; 13,5]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus lag in der Studie M13-982 bei 58,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 8,1 Monate (95 %-KI: [5,3; 13,6]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus lag in der Studie M14-032 bei 55,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 8,3 Monate (95 %-KI: [5,4; 16,4]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus lag für die gepoolten Daten bei 57,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 8,1 Monate (95 %-KI: [5,4; 13,5]).

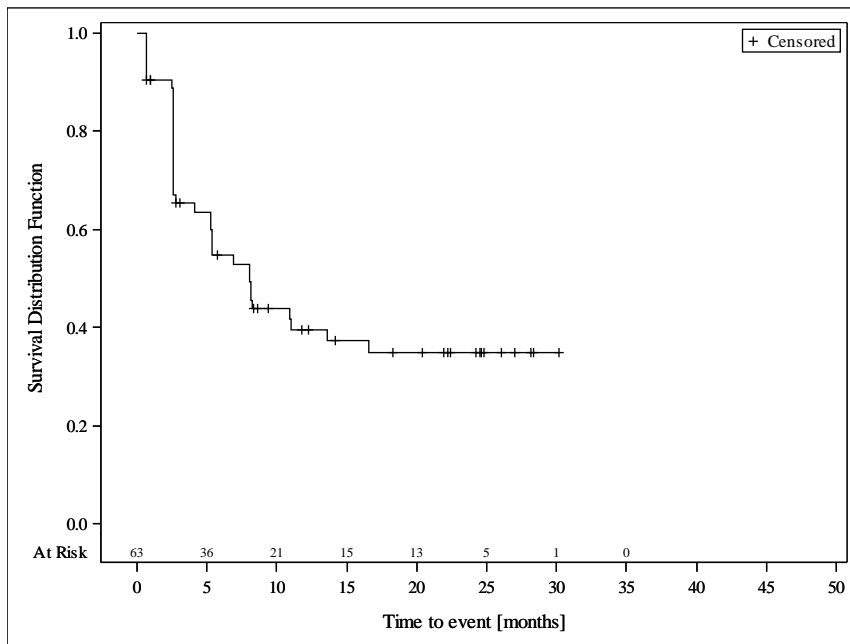


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

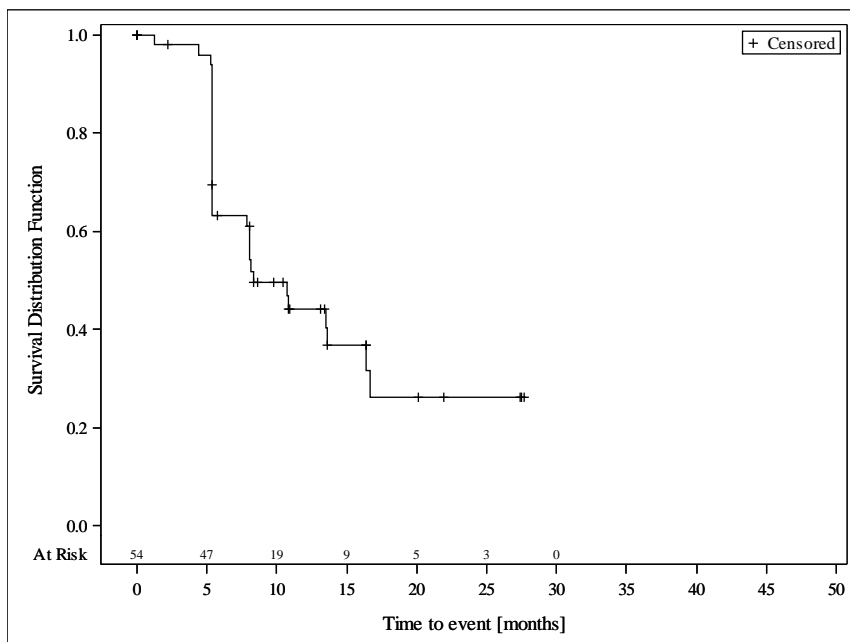


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

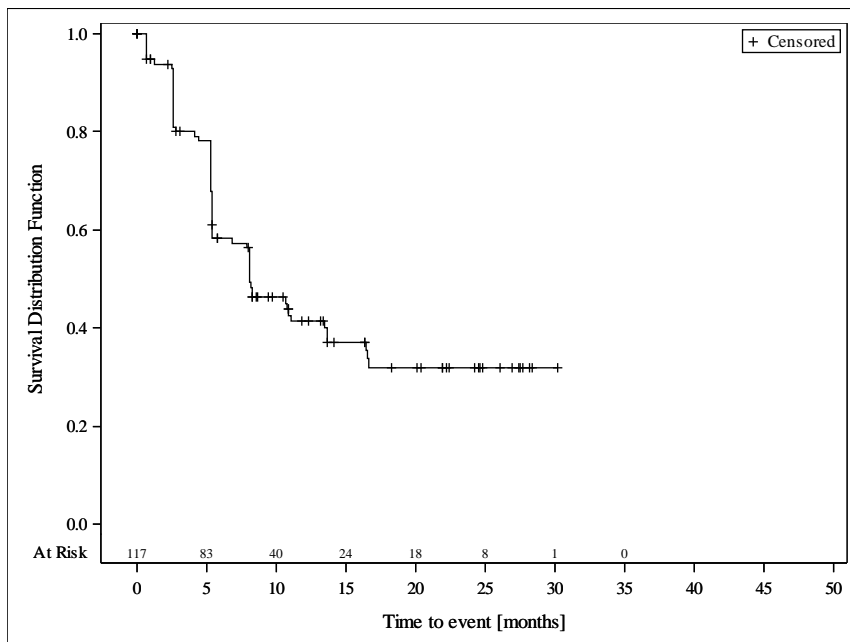


Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-178: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	8/14 (57,1)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,2; 5,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus lag in der Studie M14-032 bei 57,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 5,3 Monate (95 %-KI: [5,3; NB]).

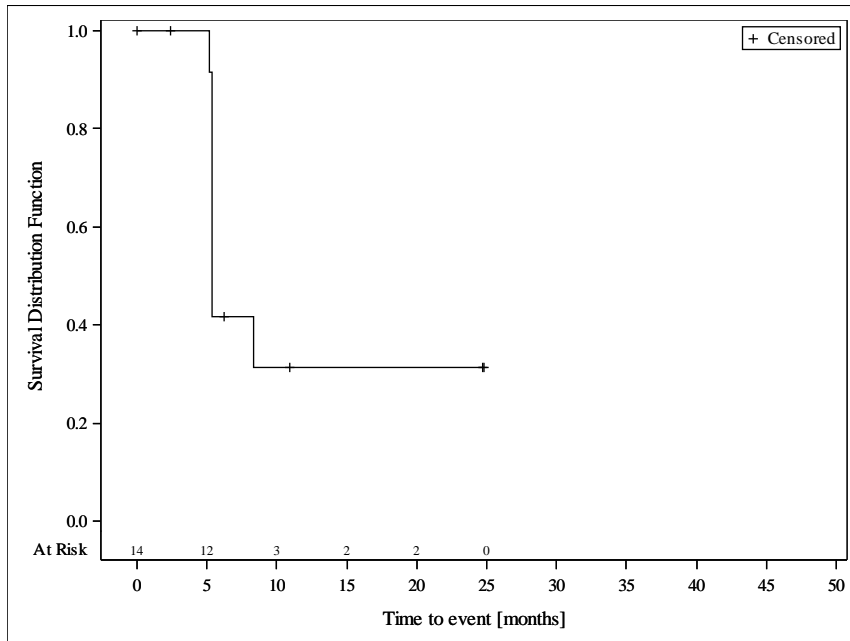


Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-179: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	33/66 (50,0)
M14-032	13/54 (24,1)
Gepoolt	46/120 (38,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,3 [2,6; 9,4]
M14-032	16,4 [9,7; 24,7]
Gepoolt	9,4 [5,3; 13,6]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	16,6 [9,4; NB]
M14-032	24,7 [16,4; NB]
Gepoolt	24,7 [16,4; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der körperlichen Funktion lag in der Studie M13-982 bei 50,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 16,6 Monate (95 %-KI: [9,4; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der körperlichen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 24,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 24,7 Monate (95 %-KI: [16,4; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der körperlichen Funktion lag für die gepoolten Daten bei 38,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 24,7 Monate (95 %-KI: [16,4; NB]).

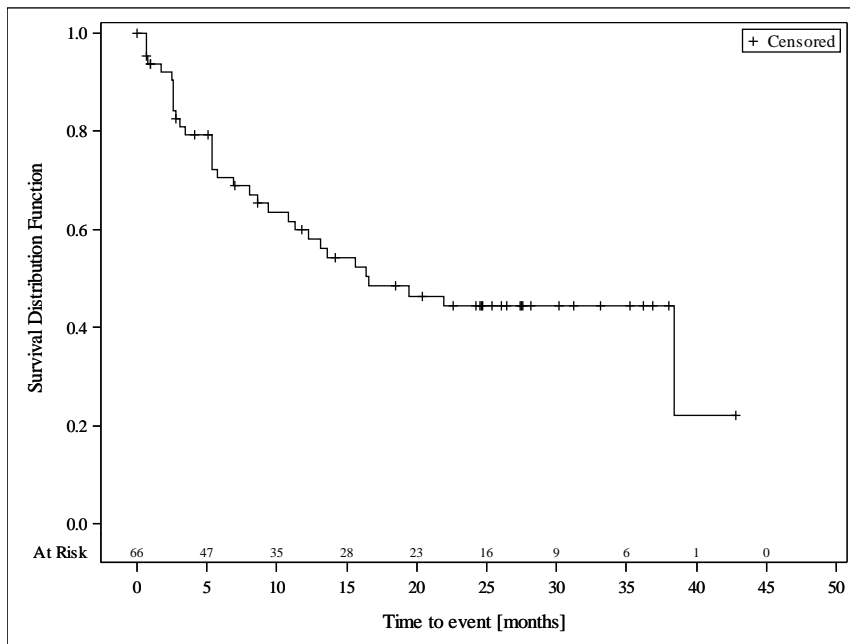


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

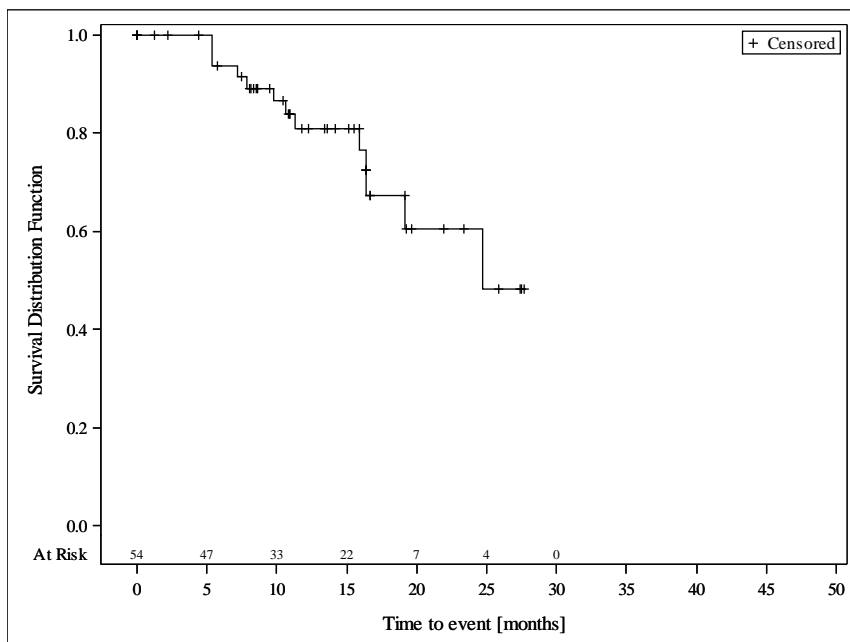


Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

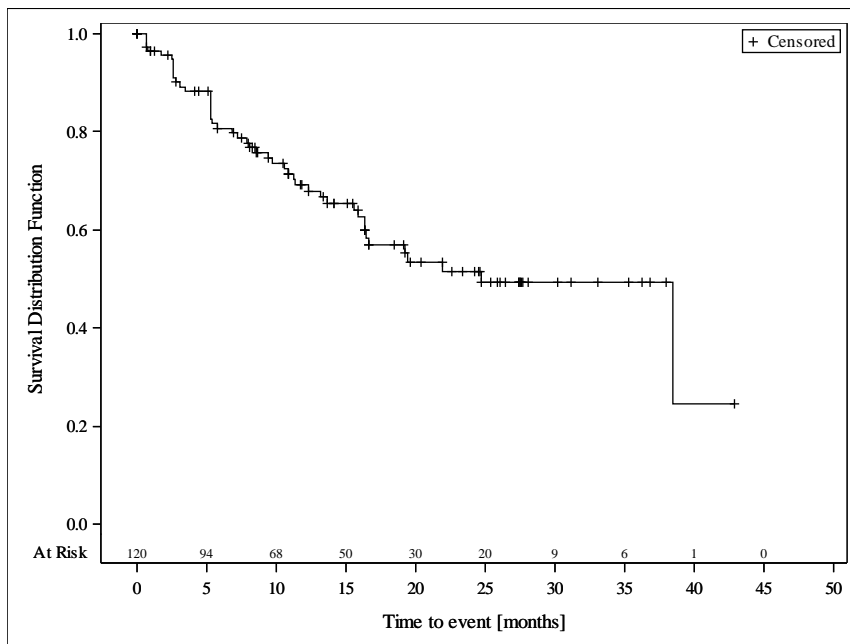


Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-180: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	13,7 [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,4; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der körperlichen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 21,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,4; NB]).

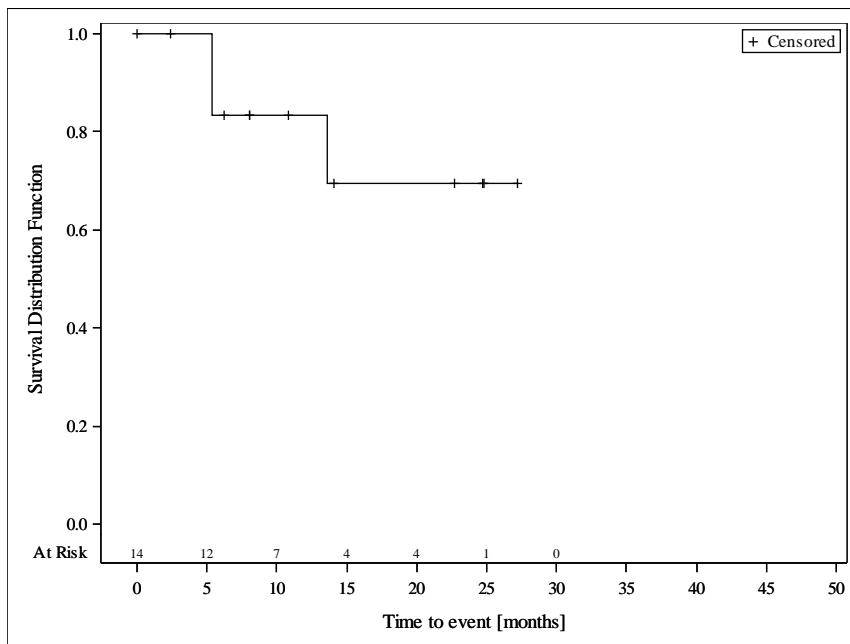


Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-181: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	26/66 (39,4)
M14-032	14/54 (25,9)
Gepoolt	40/120 (33,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,4 [2,6; 13,6]
M14-032	8,2 [5,4; NB]
Gepoolt	8,1 [5,3; 11,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	36,0 [13,6; NB]
M14-032	NB [NB; NB]
Gepoolt	36,0 [22,0; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der körperlichen Funktion lag in der Studie M13-982 bei 39,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 36,0 Monate (95 %-KI: [13,6; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der körperlichen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 25,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht.

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der körperlichen Funktion lag für die gepoolten Daten bei 33,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 36,0 Monate (95 %-KI: [22,0; NB]).

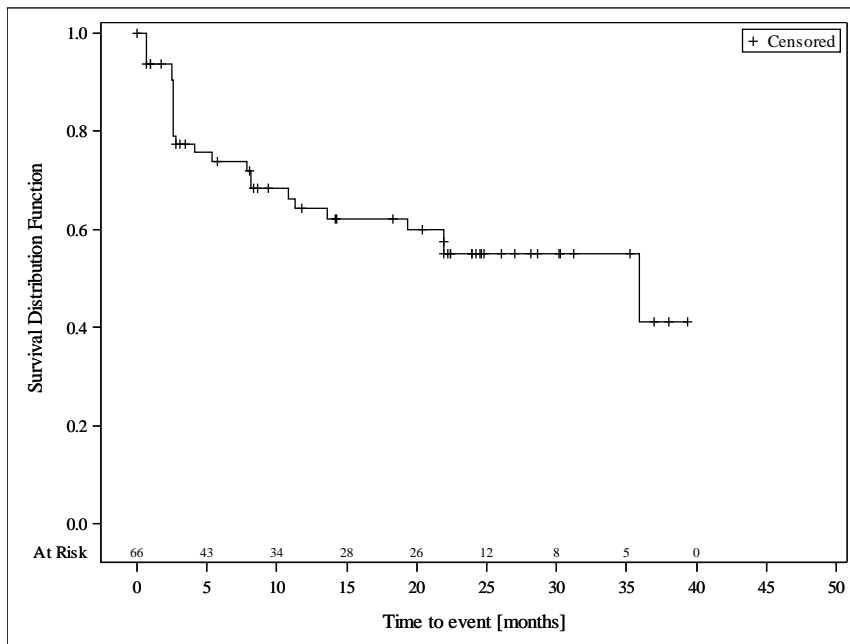


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

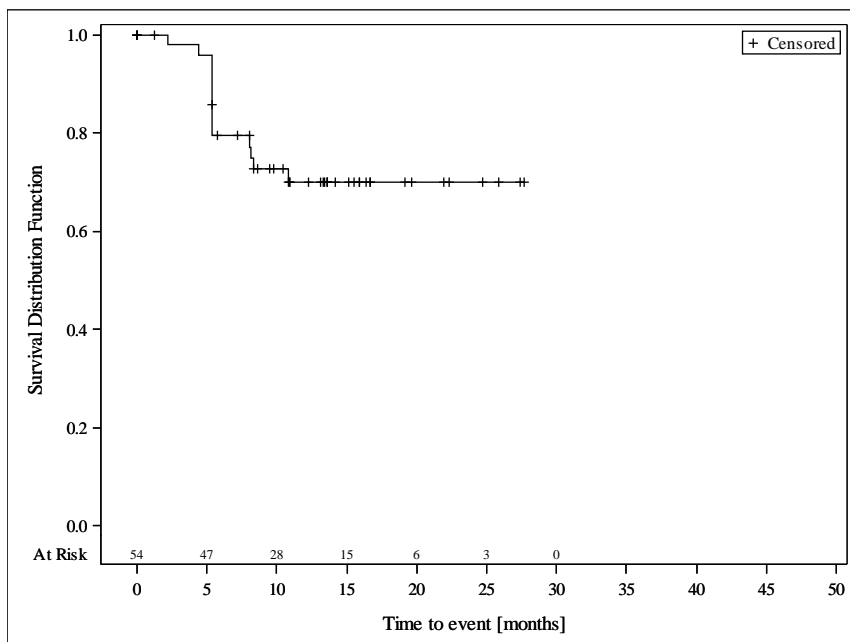


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

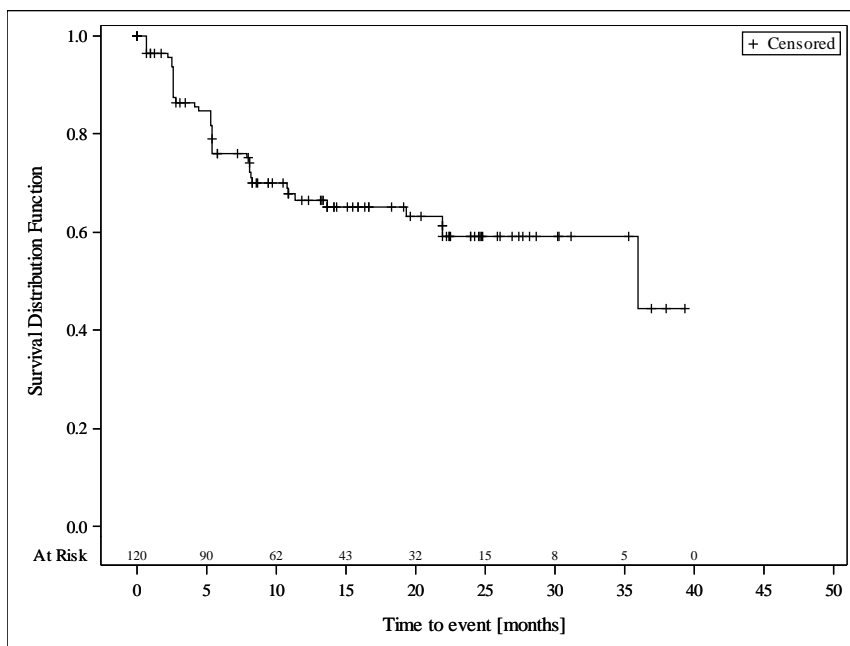


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-182: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,5 [5,2; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der körperlichen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 28,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,3; NB]).

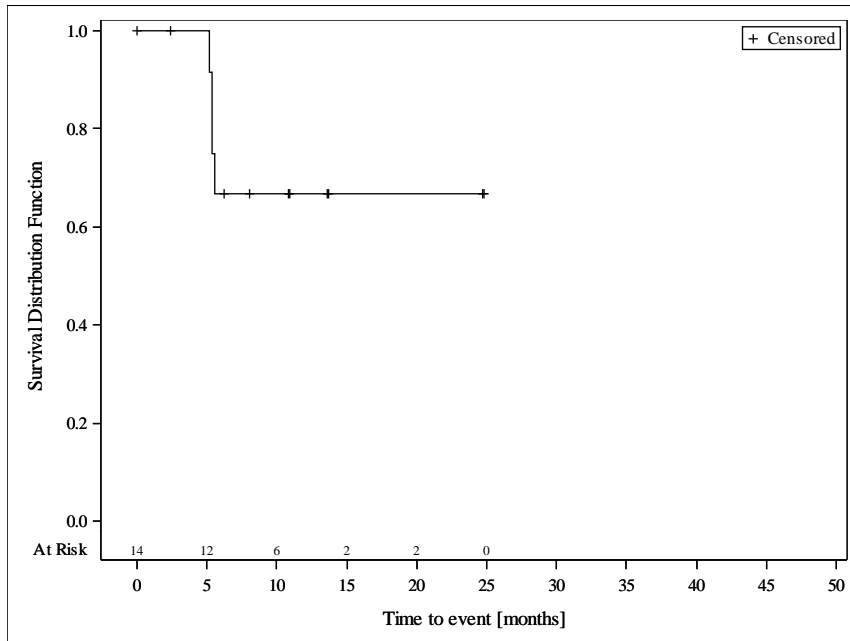


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-183: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	33/66 (50,0)
M14-032	16/54 (29,6)
Gepoolt	49/120 (40,8)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,3 [2,5; 8,6]
M14-032	10,9 [5,4; 19,2]
Gepoolt	8,1 [5,3; 10,9]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	16,7 [8,6; NB]
M14-032	24,7 [16,4; NB]
Gepoolt	22,4 [13,7; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der Rollenfunktion lag in der Studie M13-982 bei 50,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 16,7 Monate (95 %-KI: [8,6; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der Rollenfunktion lag in der Studie M14-032 bei 29,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 24,7 Monate (95 %-KI: [16,4; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der Rollenfunktion lag für die gepoolten Daten bei 40,8 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 22,4 Monate (95 %-KI: [13,7; NB]).

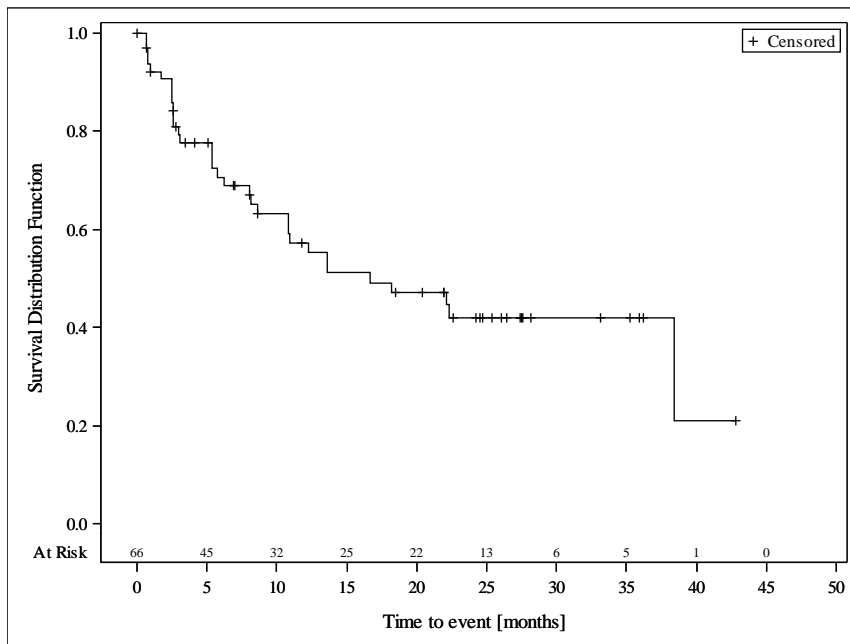


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

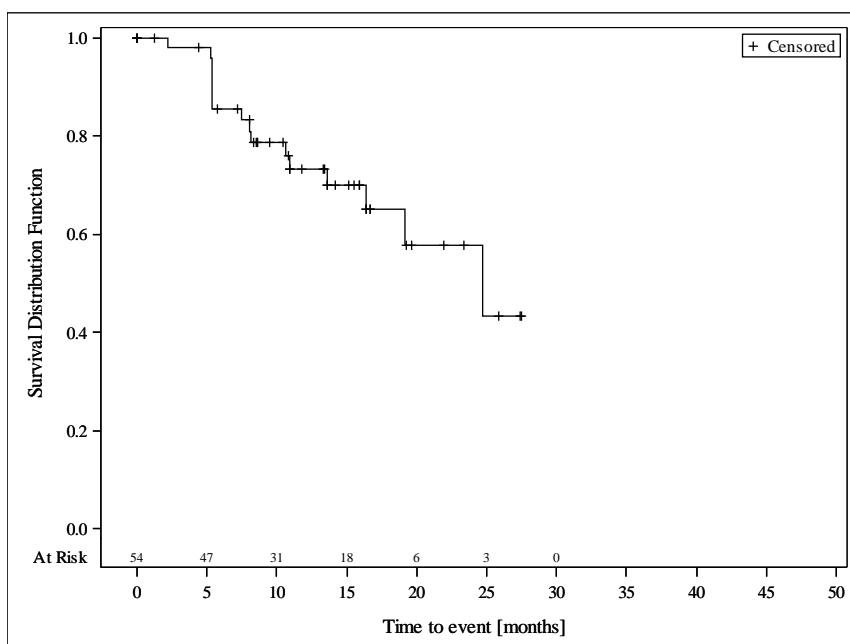


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

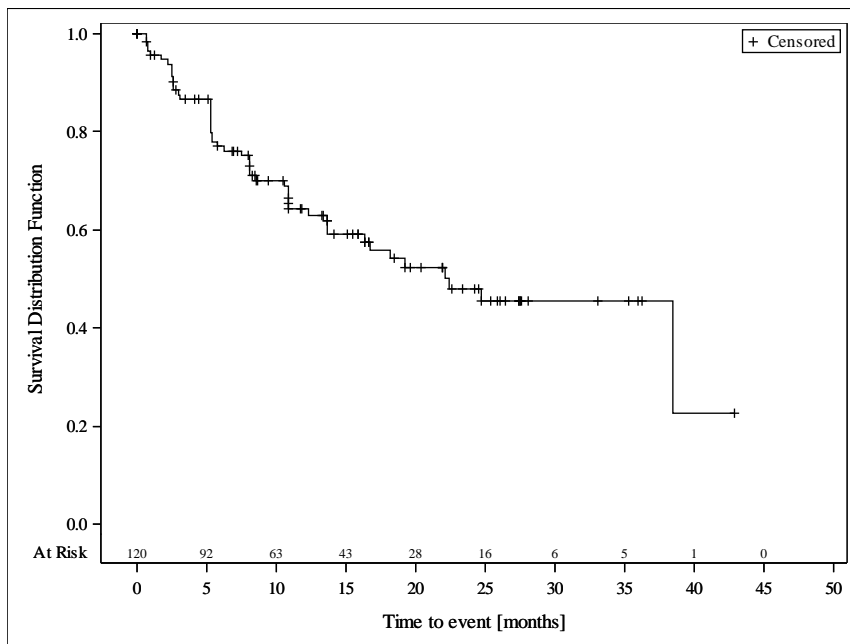


Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-184: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	1/14 (7,1)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [13,7; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [13,7; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der Rollenfunktion lag in der Studie M14-032 bei 7,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [13,7; NB]).

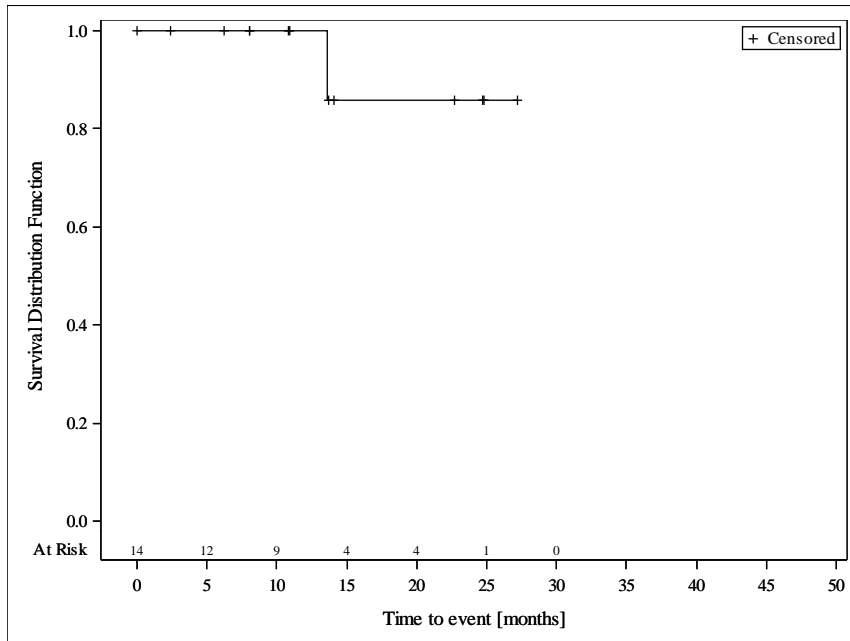


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-185: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	31/66 (47,0)
M14-032	22/54 (40,7)
Gepoolt	53/120 (44,2)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,6 [2,5; 4,2]
M14-032	5,4 [5,3; 8,1]
Gepoolt	5,3 [2,6; 5,4]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,6 [5,3; NB]
M14-032	13,5 [8,1; NB]
Gepoolt	13,5 [5,6; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der Rollenfunktion lag in der Studie M13-982 bei 47,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 5,6 Monate (95 %-KI: [5,3; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der Rollenfunktion lag in der Studie M14-032 bei 40,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 13,5 Monate (95 %-KI: [8,1; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der Rollenfunktion lag für die gepoolten Daten bei 44,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 13,5 Monate (95 %-KI: [5,6; NB]).

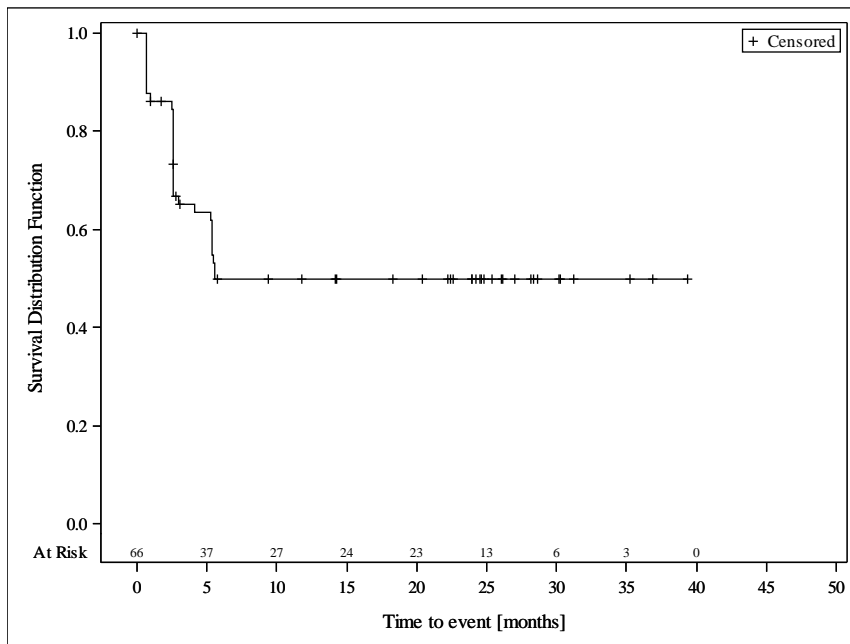


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

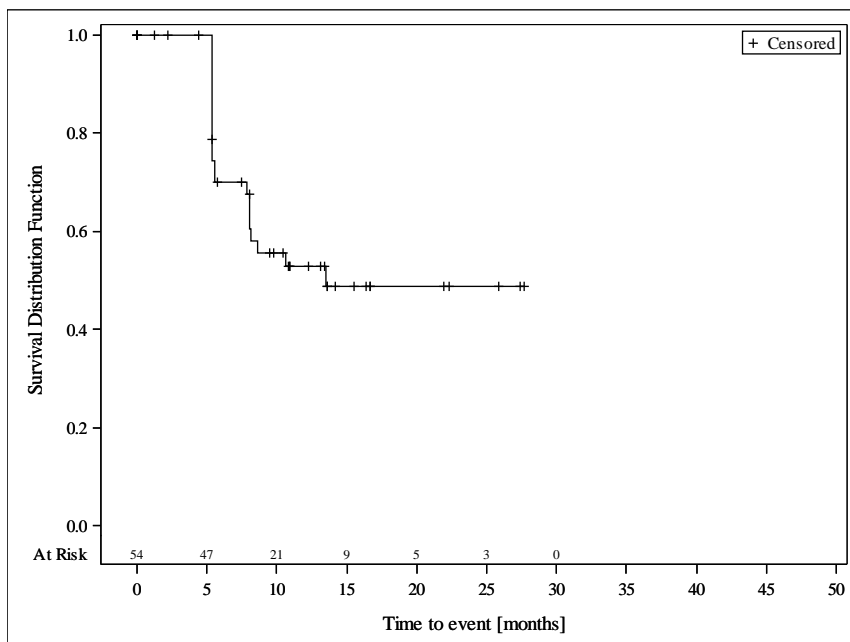


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

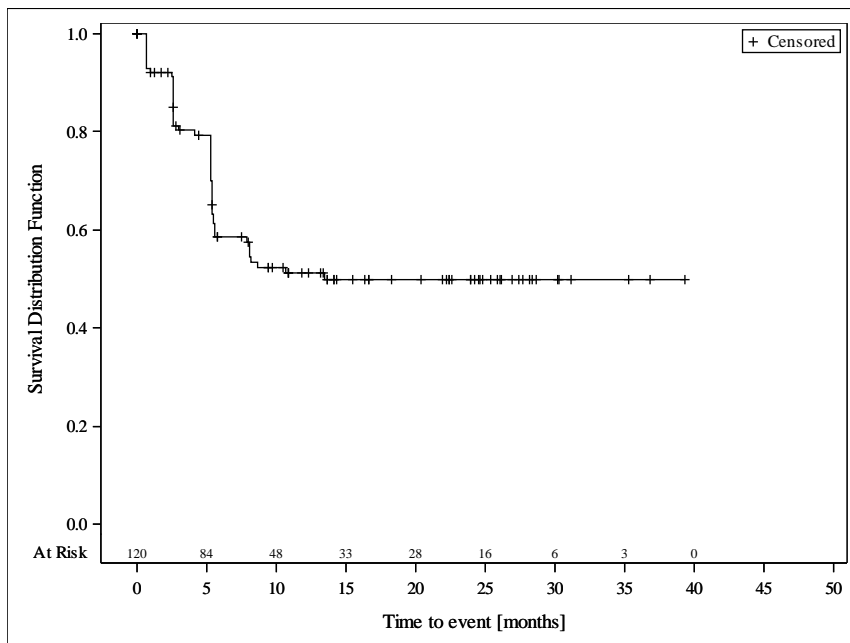


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-186: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	9/14 (64,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,2; 5,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,3; 13,7]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der Rollenfunktion lag in der Studie M14-032 bei 64,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 5,3 Monate (95 %-KI: [5,3; 13,7]).

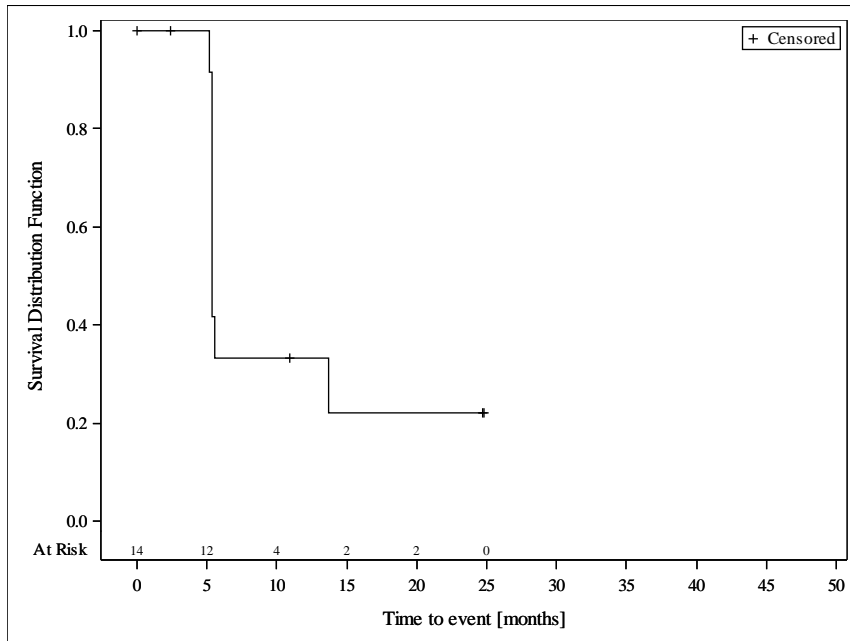


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-187: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	34/66 (51,5)
M14-032	22/54 (40,7)
Gepoolt	56/120 (46,7)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	5,3 [2,6; 8,1]
M14-032	8,1 [5,4; 10,7]
Gepoolt	5,4 [5,3; 8,1]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	13,8 [8,1; NB]
M14-032	16,4 [8,1; NB]
Gepoolt	14,3 [9,7; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der kognitiven Funktion lag in der Studie M13-982 bei 51,5 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 13,8 Monate (95 %-KI: [8,1; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der kognitiven Funktion lag in der Studie M14-032 bei 40,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 16,4 Monate (95 %-KI: [8,1; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der kognitiven Funktion lag für die gepoolten Daten bei 46,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 14,3 Monate (95 %-KI: [9,7; NB]).

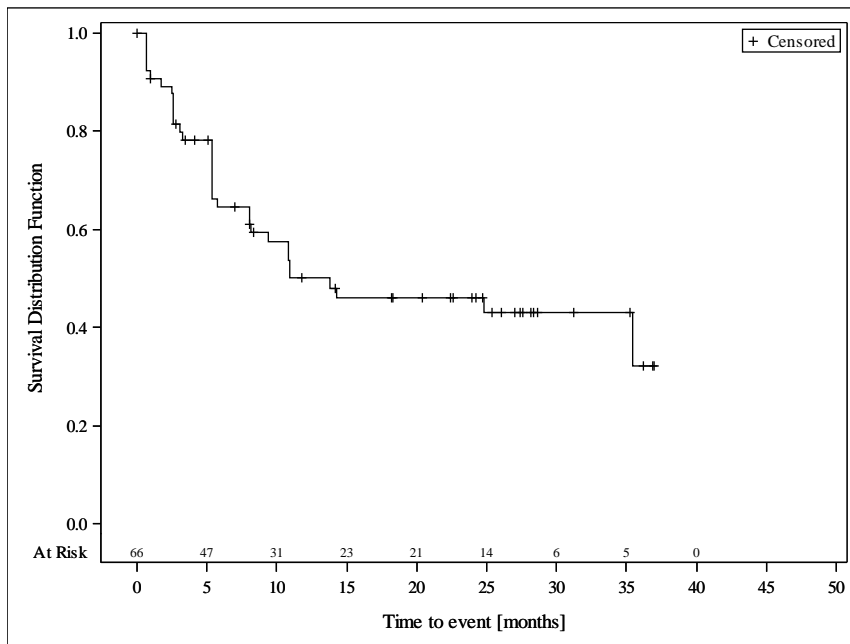


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

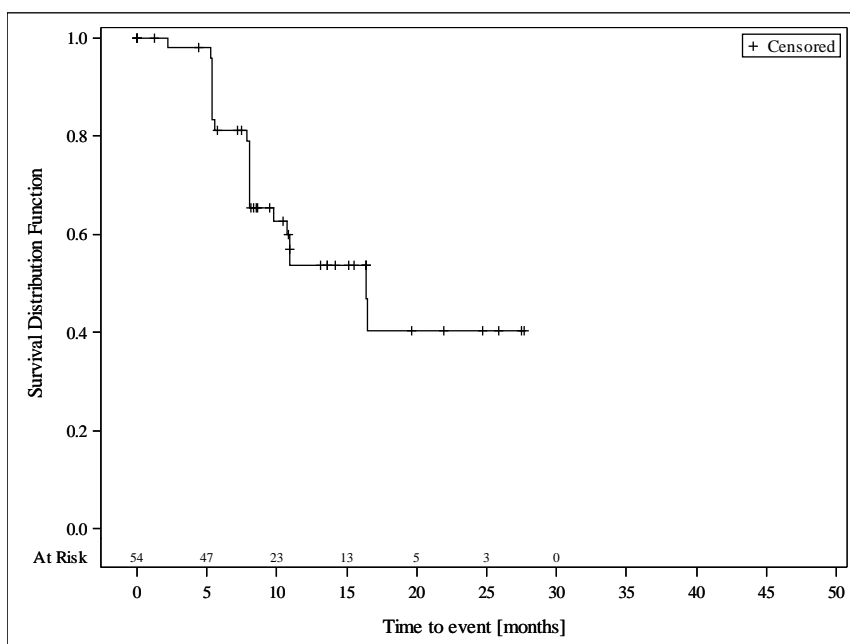


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

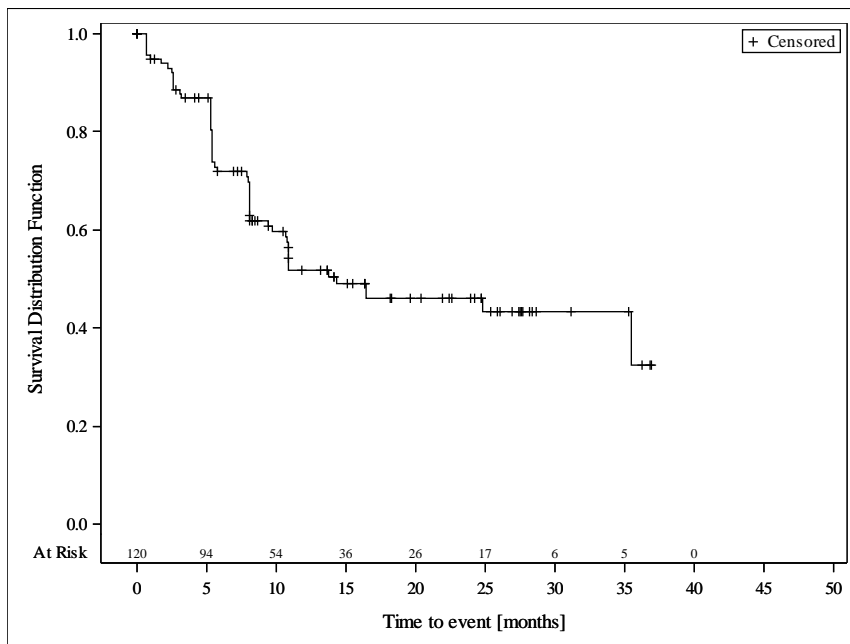


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-188: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	2/14 (14,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [8,1; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der kognitiven Funktion lag in der Studie M14-032 bei 14,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,1; NB]).

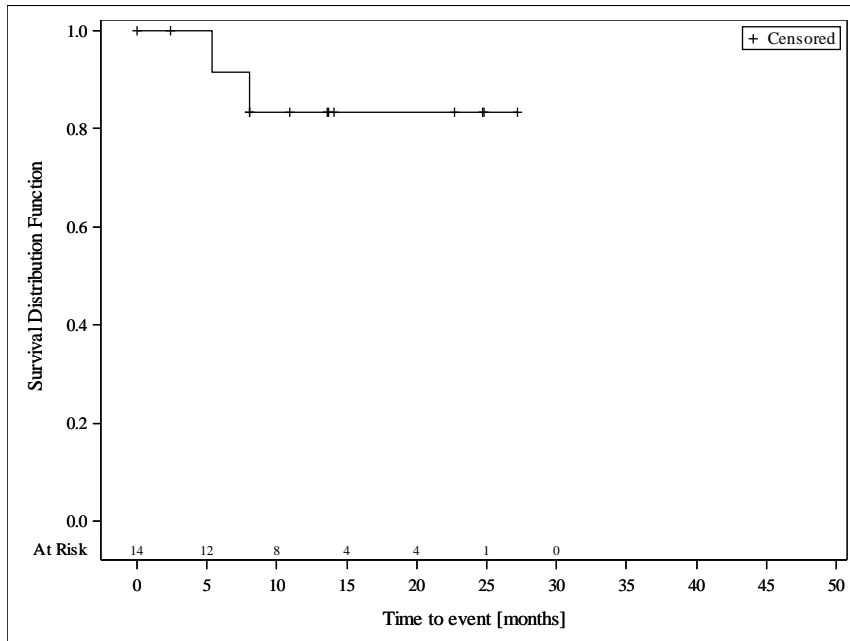


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-189: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	25/66 (37,9)
M14-032	16/54 (29,6)
Gepoolt	41/120 (34,2)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,6 [2,6; 16,4]
M14-032	10,9 [5,4; 19,2]
Gepoolt	5,4 [5,3; 16,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	30,3 [16,4; NB]
M14-032	NB [15,9; NB]
Gepoolt	30,3 [19,1; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der kognitiven Funktion lag in der Studie M13-982 bei 37,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 30,3 Monate (95 %-KI: [16,4; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der kognitiven Funktion lag in der Studie M14-032 bei 29,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [15,9; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der kognitiven Funktion lag für die gepoolten Daten bei 34,2 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 30,3 Monate (95 %-KI: [19,1; NB]).

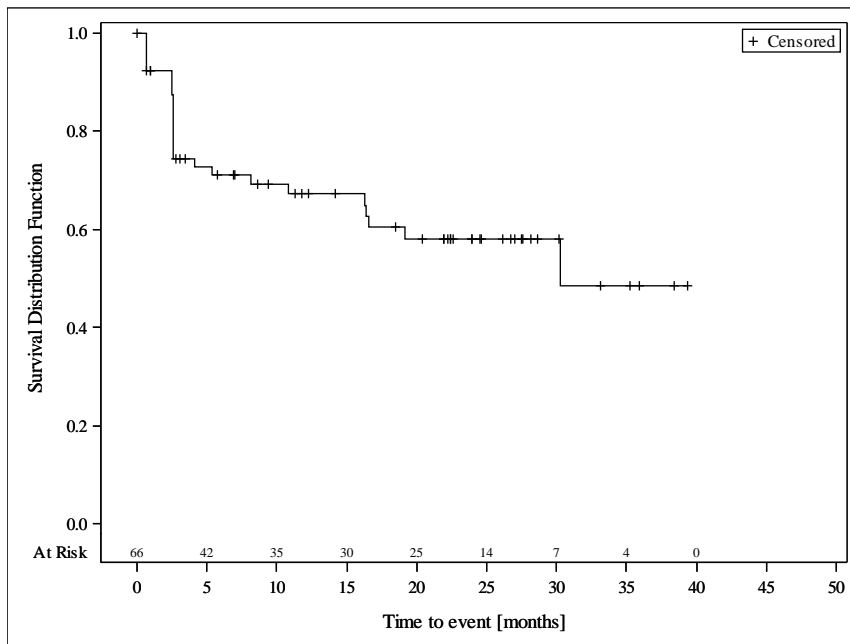


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

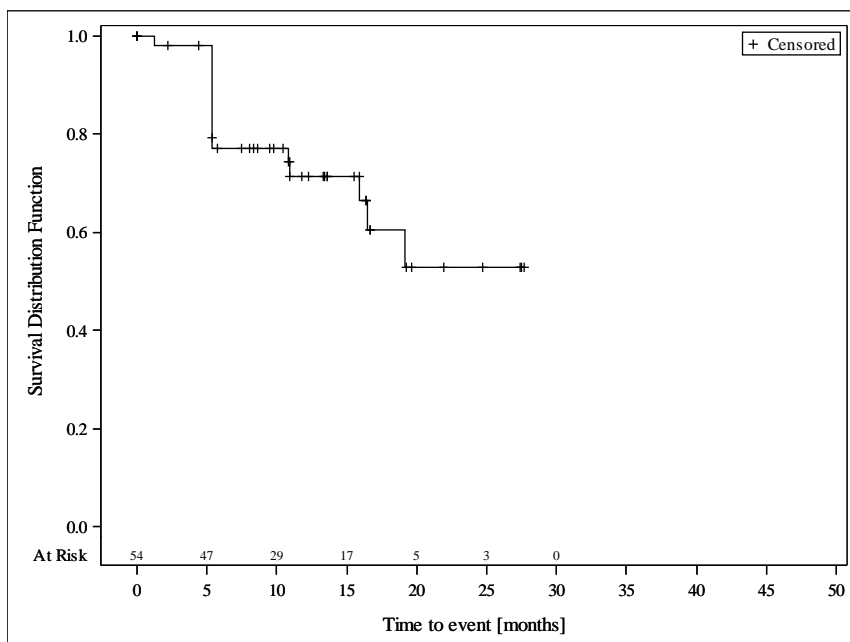


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

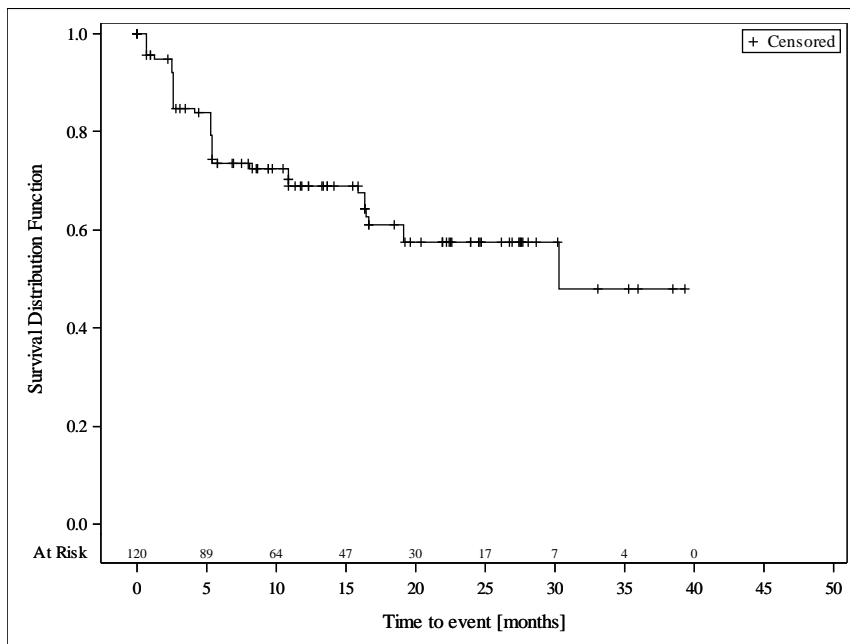


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-190: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	5/14 (35,7)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,5 [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	19,2 [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der kognitiven Funktion lag in der Studie M14-032 bei 35,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 19,2 Monate (95 %-KI: [5,3; NB]).

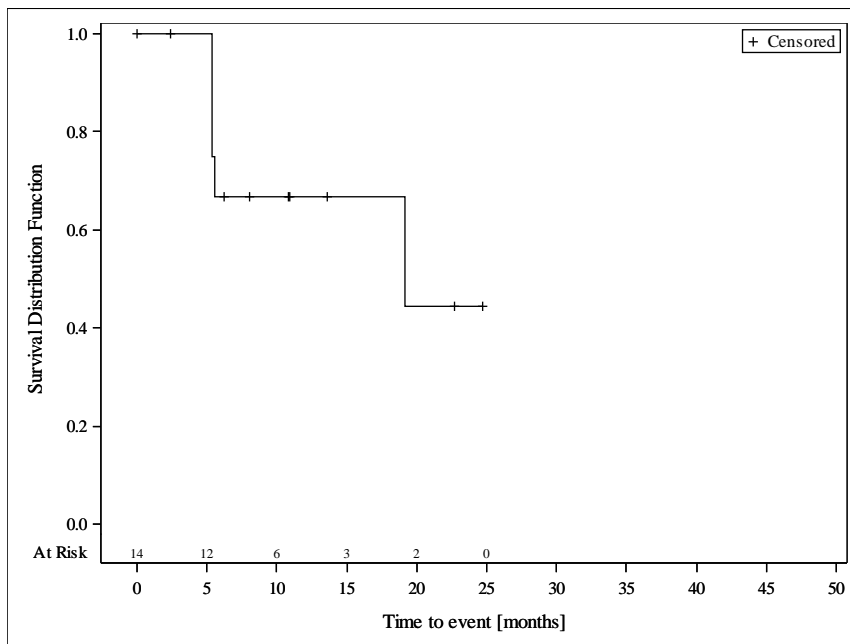


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-191: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	24/66 (36,4)
M14-032	16/54 (29,6)
Gepoolt	40/120 (33,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	8,8 [5,3; 19,4]
M14-032	8,6 [7,2; 16,4]
Gepoolt	8,6 [6,2; 13,8]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	38,4 [14,3; NB]
M14-032	NB [13,6; NB]
Gepoolt	38,4 [19,4; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der emotionalen Funktion lag in der Studie M13-982 bei 36,4 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 38,4 Monate (95 %-KI: [14,3; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der emotionalen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 29,6 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [13,6; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der emotionalen Funktion lag für die gepoolten Daten bei 33,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 38,4 Monate (95 %-KI: [19,4; NB]).

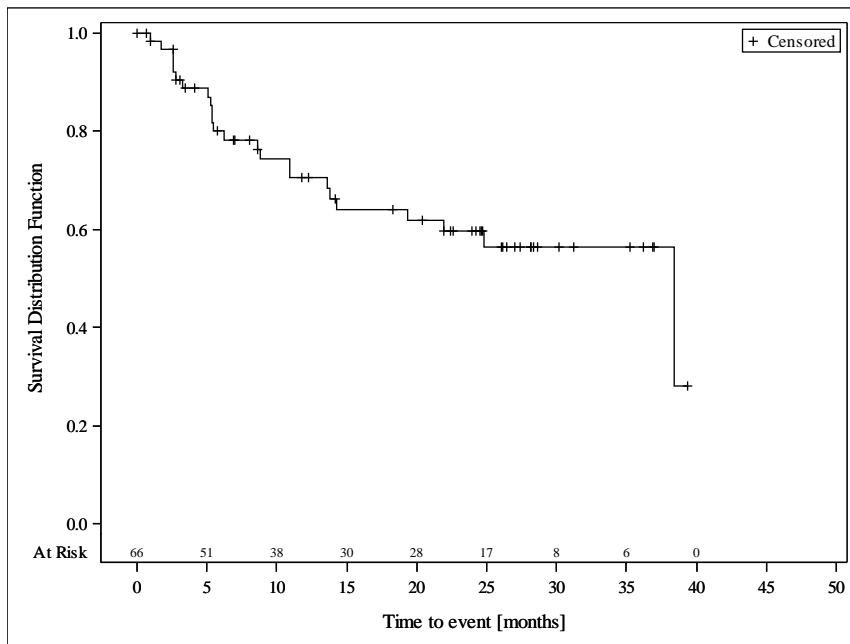


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

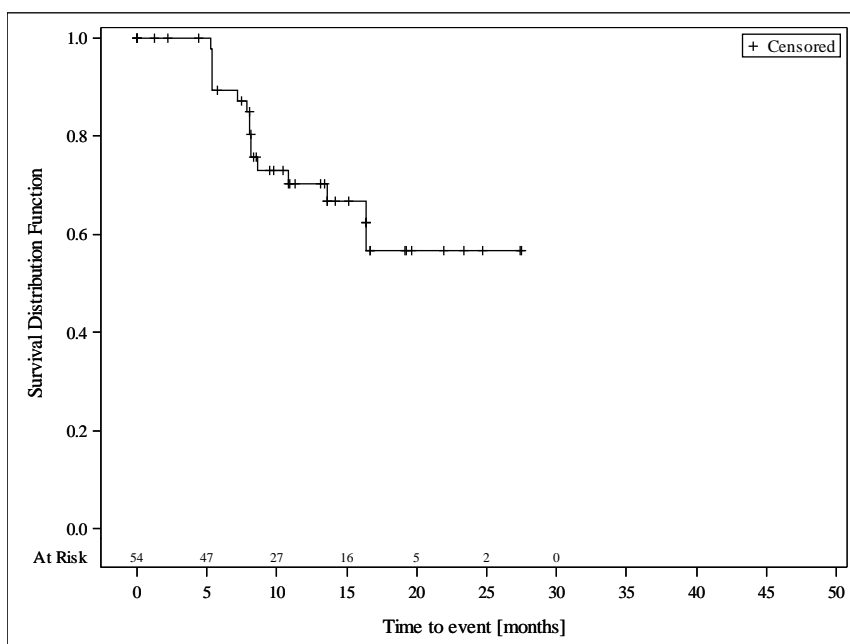


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

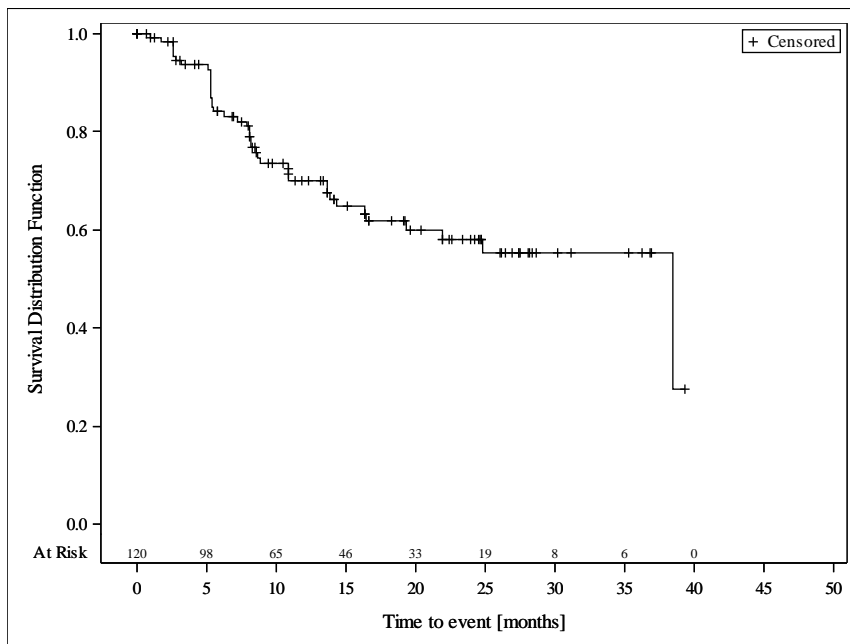


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-192: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	2/14 (14,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [13,7; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der emotionalen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 14,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [13,7; NB]).

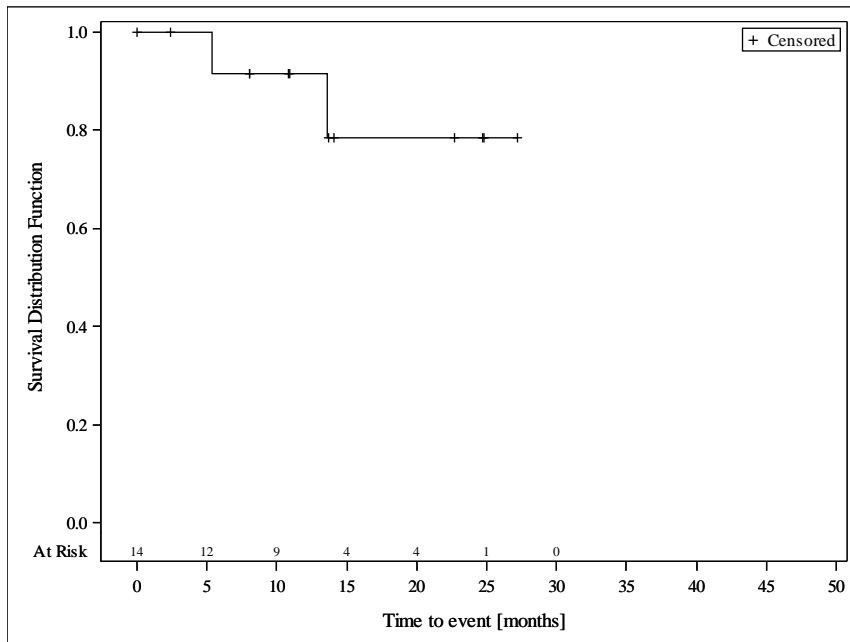


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-193: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	25/66 (37,9)
M14-032	14/54 (25,9)
Gepoolt	39/120 (32,5)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	3,1 [2,6; 8,3]
M14-032	10,9 [5,4; NB]
Gepoolt	5,4 [5,3; 10,9]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	NB [8,3; NB]
M14-032	NB [16,6; NB]
Gepoolt	NB [16,6; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der emotionalen Funktion lag in der Studie M13-982 bei 37,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,3; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der emotionalen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 25,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [16,6; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der emotionalen Funktion lag für die gepoolten Daten bei 32,5 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [16,6; NB]).

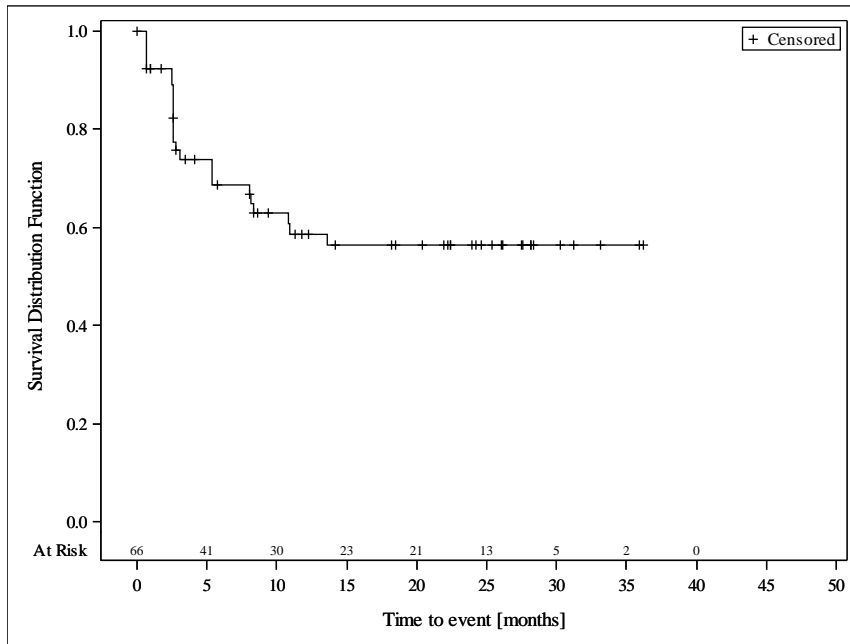


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

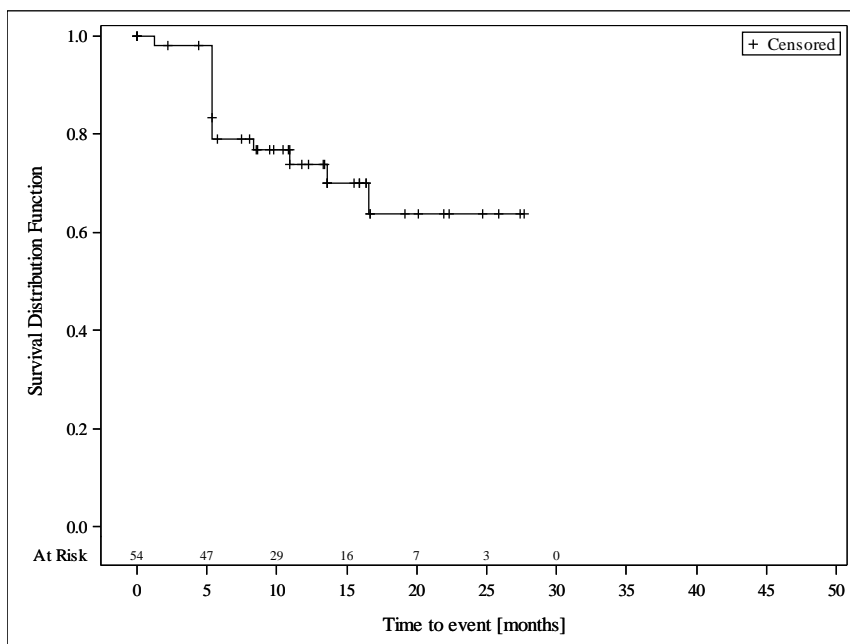


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

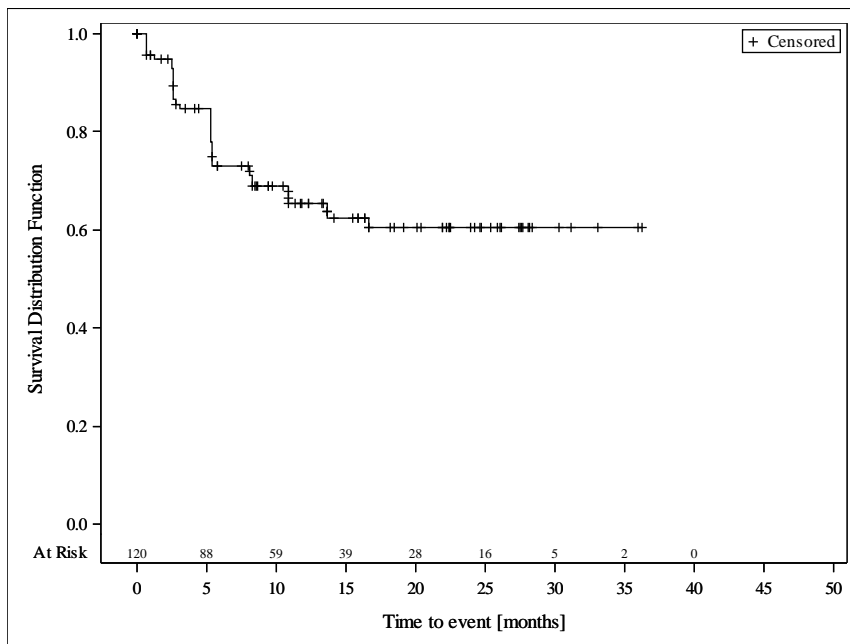


Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-194: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	5/14 (35,7)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,3; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der emotionalen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 35,7 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [5,3; NB]).

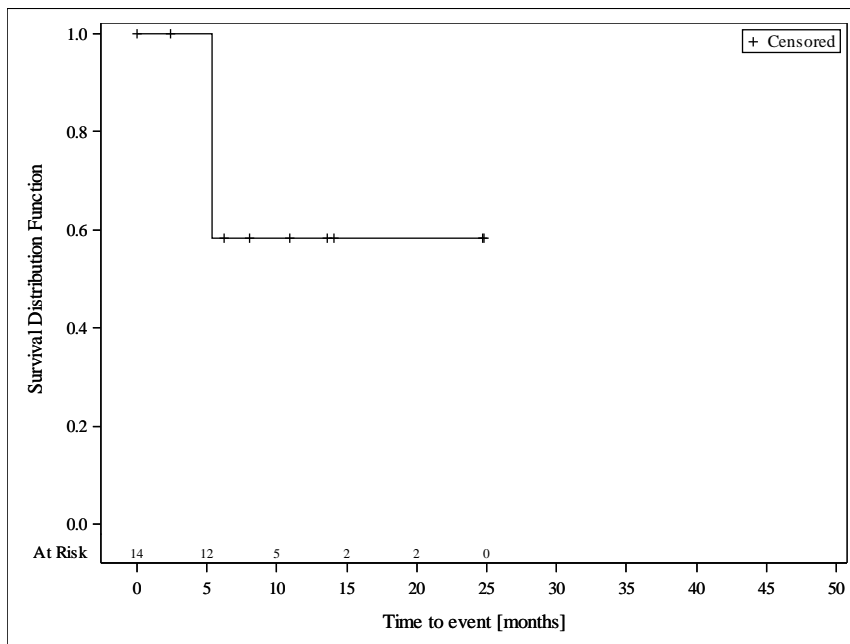


Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-195: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	33/66 (50,0)
M14-032	15/54 (27,8)
Gepoolt	48/120 (40,0)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	3,0 [1,0; 5,8]
M14-032	13,6 [5,4; 19,2]
Gepoolt	5,4 [5,3; 10,7]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	22,0 [8,1; NB]
M14-032	NB [15,9; NB]
Gepoolt	38,4 [14,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der sozialen Funktion lag in der Studie M13-982 bei 50,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 22,0 Monate (95 %-KI: [8,1; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der sozialen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 27,8 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [15,9; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der sozialen Funktion lag für die gepoolten Daten bei 40,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 38,4 Monate (95 %-KI: [14,3; NB]).

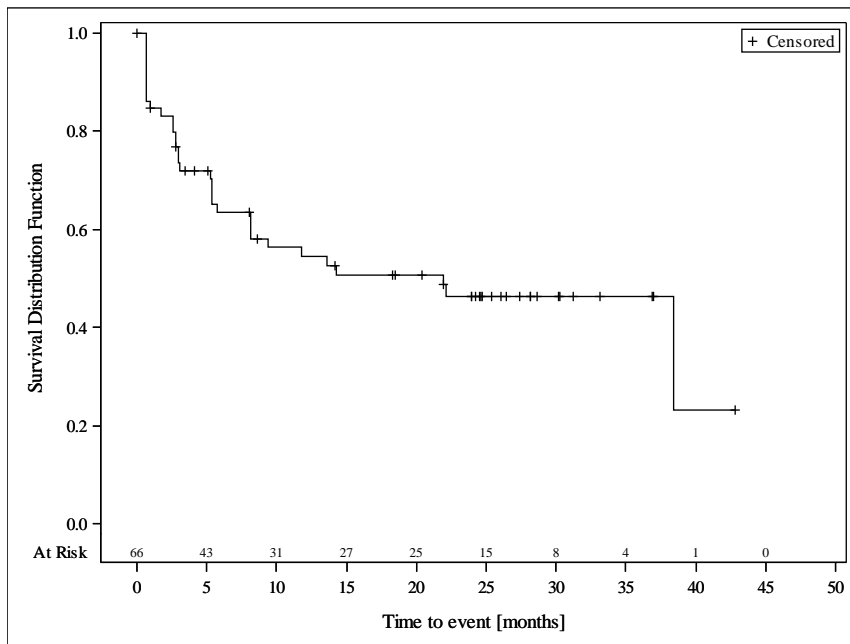


Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

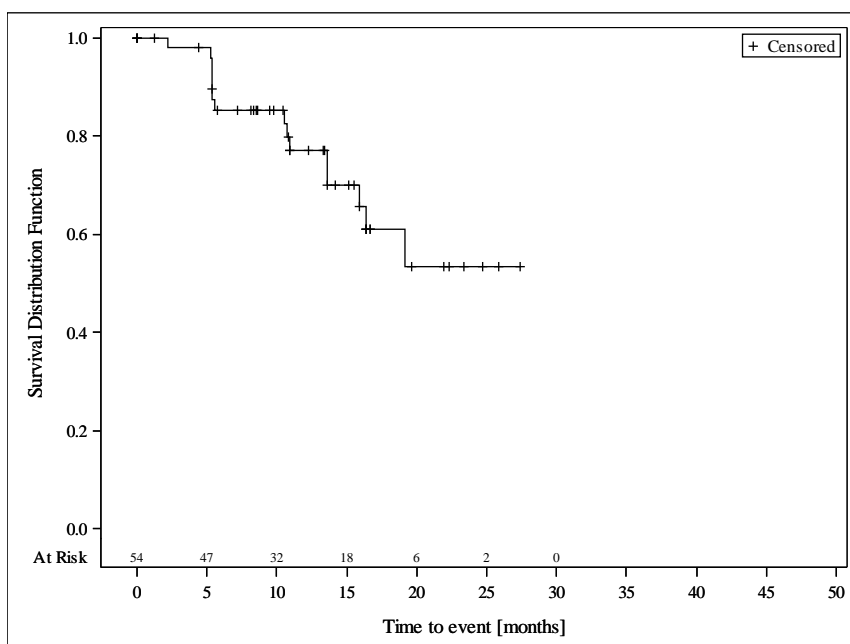


Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

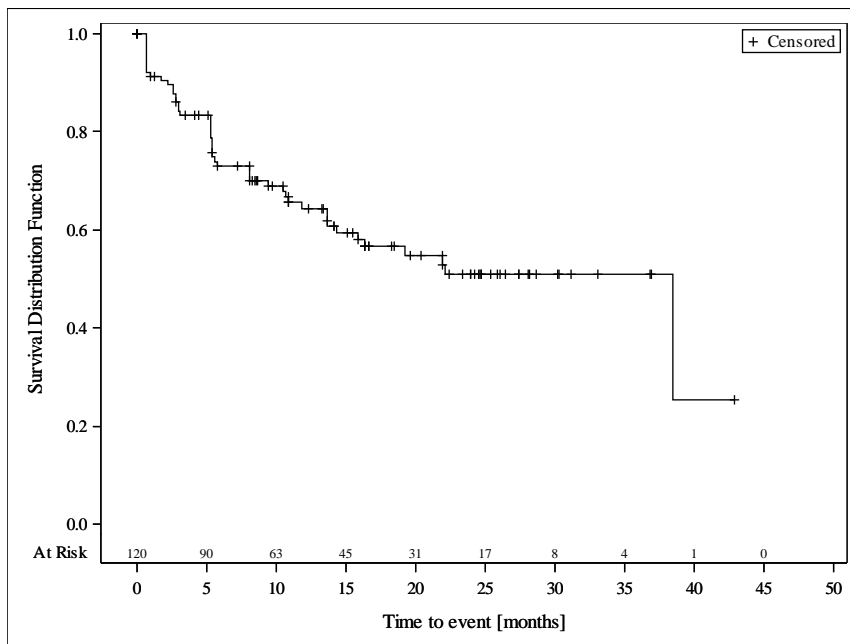


Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-196: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	2/14 (14,3)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [2,4; NB]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	NB [10,9; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der sozialen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 14,3 %. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [10,9; NB]).

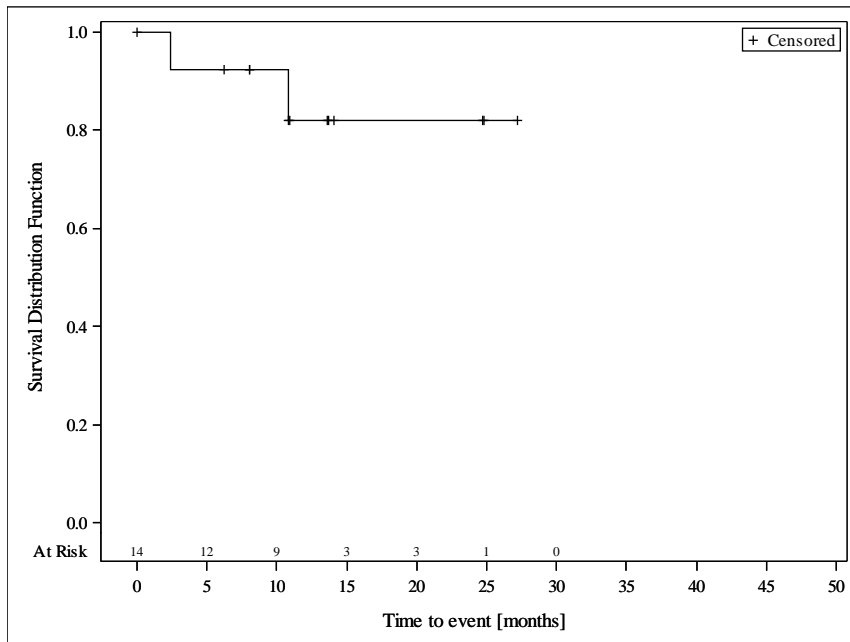


Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verschlechterung“ (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-197: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	33/66 (50,0)
M14-032	21/54 (38,9)
Gepoolt	54/120 (45,0)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	2,6 [2,5; 5,4]
M14-032	5,6 [5,3; 8,2]
Gepoolt	5,3 [5,1; 5,6]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M13-982	10,9 [5,4; NB]
M14-032	NB [8,1; NB]
Gepoolt	10,9 [8,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M13-982

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der sozialen Funktion lag in der Studie M13-982 bei 50,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 10,9 Monate (95 %-KI: [5,4; NB]).

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der sozialen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 38,9 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nicht erreicht (95 %-KI: [8,1; NB]).

Gepoolt

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der sozialen Funktion lag für die gepoolten Daten bei 45,0 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 10,9 Monate (95 %-KI: [8,3; NB]).

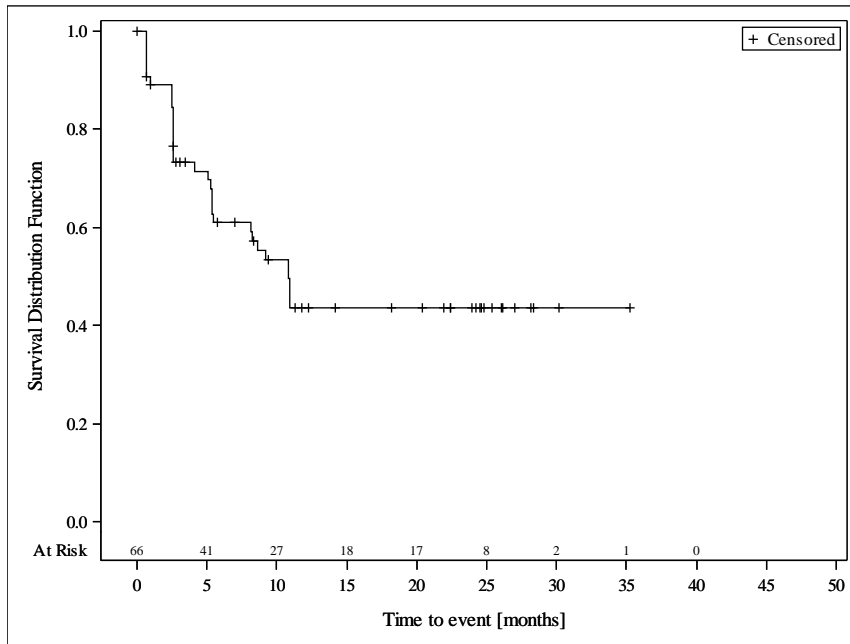


Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M13-982 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982

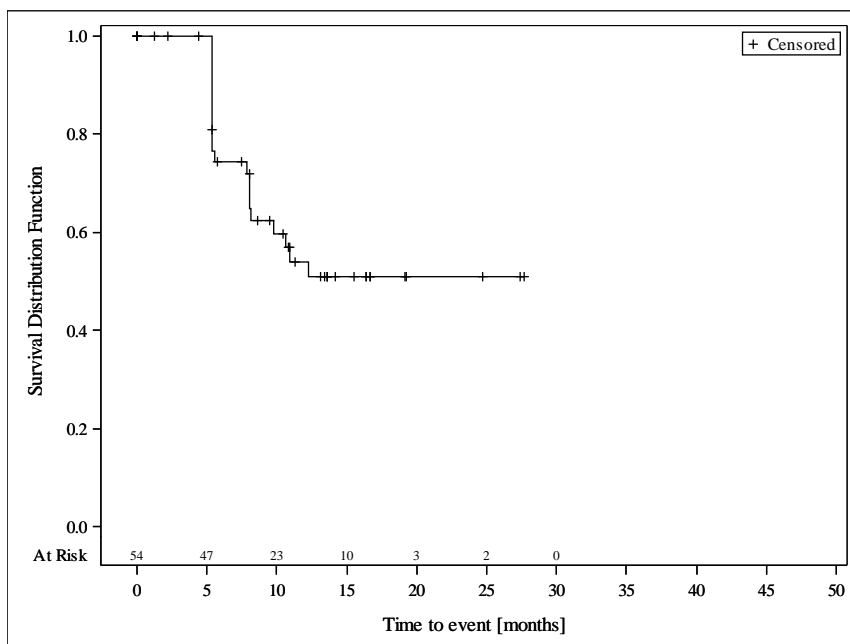


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

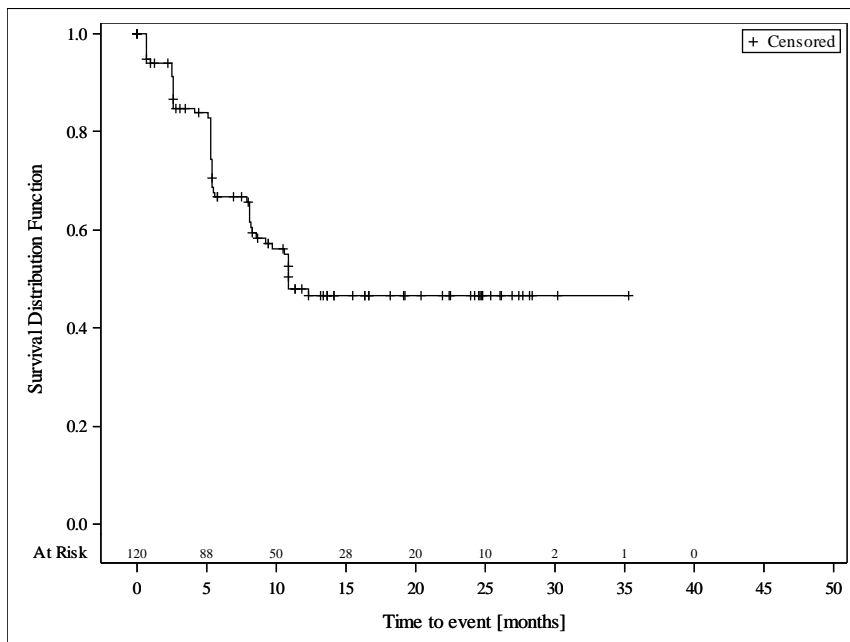


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) aus den gepoolten Daten der Studien M13-982 und M14-032 für Teilpopulation I

Quelle: Analysen (DCO: 15.06.2017) M13-982, (DCO: 26.07.2017) M14-032

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-198: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	8/14 (57,1)
Kaplan-Meier-Schätzer bis zum ersten Quartil (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,3 [5,2; 5,3]
Kaplan-Meier-Schätzer des Medians (Monate) [95 %-KI]	
M14-032	5,5 [5,3; NB]
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar	

M14-032

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen hinsichtlich der sozialen Funktion lag in der Studie M14-032 bei 57,1 %. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug 5,5 Monate (95 %-KI: [5,3; NB]).

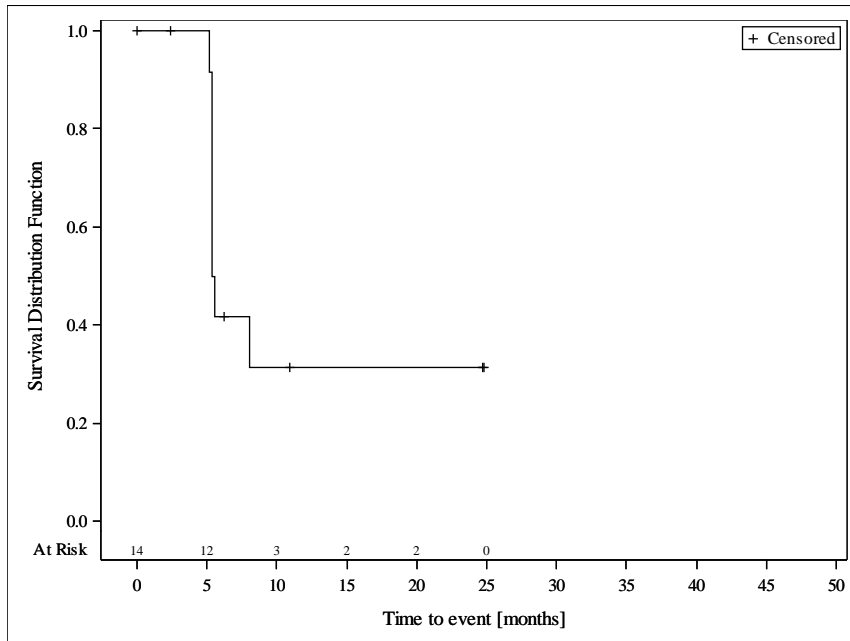


Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 „Zeit bis zur Verbesserung“ (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) in der Studie M14-032 für Teilpopulation II

Quelle: Analysen (DCO: 26.07.2017) M14-032

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-199: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
M13-982	<p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) basierte auf der Safety-Population. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 20.1 oder höher, die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE-Version 4.0.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Schwerwiegende UE (SUE) • UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 • UE, die zum Therapieabbruch führten <p>Häufigste UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigste UE ($\geq 15\%$), sortiert nach Systemorganklassen (SOC) • Häufigste UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ($\geq 10\%$), sortiert nach Systemorganklassen (SOC) • Häufigste SUE ($\geq 10\%$), sortiert nach Systemorganklassen (SOC) <p>UE von speziellem Interesse</p> <p>UE von speziellem Interesse wurden im SAP präspezifiziert und mittels Abfragen von Gruppierungen von MedDRA-PT und anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQ) spezifiziert. Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorlysesyndrom [SMQ – „Tumor Lysis Syndrome“ (Narrow)] • Neutropenie mit CTCAE-Grad ≥ 3 [PT terms – „Neutropenia“, „Neutrophil Count Decreased“, „Febrile Neutropenia“, „Agranulocytosis“, „Neutropenic Infection“ und „Neutropenic Sepsis“] • Infektionen einschließlich opportunistische Infektionen mit CTCAE-Grad ≥ 3 [SOC „Infections and Infestations“] • Sekundäres Primärmalignom [SMQ – „Malignant Tumours“ (Narrow) und „Myelodysplastic Syndromes“ (Narrow)] • Medikamenteninduzierte Schädigung der Leber [PT term – „Drug Induced Liver Injury“] • Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad ≥ 3 [PT Terms – „Thrombocytopenia“ und „Platelet Count Decreased“] <p>Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.</p> <p>Alle weiteren UE nach SOC und PT (ungeachtet der Häufigkeit des Auftretens) wurden dem Dossier beigelegt.</p>

Studie	Operationalisierung
M14-032	Siehe M13-982
CMQ: individuelle MedDRA-Abfrage; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAP: statistischer Analyseplan; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-200: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
M13-982	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
M14-032	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß GCP-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

Für die UE wird jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.

Die Endpunkterheber und Patienten waren in den Studien M13-982 und M14-032 nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das nicht-vergleichende Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führen, erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nicht identifiziert werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.2.3.3.1.11.1 Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-201: Ergebnisse für UE für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
UE	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	72/73 (98,6)
M14-032	58/58 (100,0)
Gepoolt	130/131 (99,2)
UE: unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu UE

M13-982

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen betrug in der Studie M13-982 98,6 %.

M14-032

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen betrug in der Studie M14-032 100,0 %.

Gepoolt

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen betrug bei den gepoolten Daten 99,2 %.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-202: Ergebnisse für UE aus weiteren Untersuchungen für Teilpopulation II mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
UE	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	14/14 (100,0)
UE: unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu UE

M14-032

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen betrug in der Studie M14-032 100,0 %.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-203: Ergebnisse für SUE für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
SUE	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	42/73 (57,5)
M14-032	33/58 (56,9)
Gepoolt	75/131 (57,3)
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu SUE

M13-982

Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug in der Studie M13-982 57,5 %.

M14-032

Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug in der Studie M14-032 56,9 %.

Gepoolt

Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug bei den gepoolten Daten 57,3 %.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-204: Ergebnisse für SUE für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
SUE	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	7/14 (50,0)
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu SUE*M14-032*

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen betrug in der Studie M14-032 50,0 %.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-205: Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	60/73 (82,2)
M14-032	49/58 (84,5)
Gepoolt	109/131 (83,2)
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 **M13-982**

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 betrug in der Studie M13-982 82,2 %.

M14-032

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 betrug in der Studie M14-032 84,5 %.

Gepoolt

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 betrug bei den gepoolten Daten 83,2 %.

Insgesamt muss die Anzahl an Grad ≥ 3 UE im Zusammenhang mit der Grunderkrankung CLL, die eine Immundefizienz verursacht, und im Zusammenhang mit der hohen Anzahl vorangegangener Therapien gesehen werden.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-206: Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	13/14 (92,9)
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 **M14-032**

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 betrug in der Studie M14-032 92,9 %.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-207: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	17/73 (23,3)
M14-032	9/58 (15,5)
Gepoolt	26/131 (19,8)
UE: unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu UE, die zum Therapieabbruch führten***M13-982***

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, betrug in der Studie M13-982 23,3 %.

M14-032

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, betrug in der Studie M14-032 15,5 %.

Gepoolt

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, betrug bei den gepoolten Daten 19,8 %.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-208: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	1/14 (7,1)
UE: unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu UE, die zum Therapieabbruch führten

M14-032

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, betrug in der Studie M14-032 7,1 %.

4.3.2.3.3.1.11.2 Häufigste Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-209: Ergebnisse für häufigste Unerwünschte Ereignisse ($\geq 15\%$ der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	52/73 (71,2)
M14-032	40/58 (69,0)
Gepoolt	92/131 (70,2)
PT: Anämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	25/73 (34,2)
M14-032	28/58 (48,3)
Gepoolt	53/131 (40,5)
PT: Neutropenie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	37/73 (50,7)
M14-032	21/58 (36,2)
Gepoolt	58/131 (44,3)
PT: Thrombozytopenie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	17/73 (23,3)
M14-032	19/58 (32,8)
Gepoolt	36/131 (27,5)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	54/73 (74,0)
M14-032	50/58 (86,2)
Gepoolt	104/131 (79,4)
PT: Diarrhö	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	28/73 (38,4)
M14-032	30/58 (51,7)
Gepoolt	58/131 (44,3)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
PT: Übelkeit	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	31/73 (42,5)
M14-032	25/58 (43,1)
Gepoolt	56/131 (42,7)
PT: Erbrechen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	6/73 (8,2)
M14-032	15/58 (25,9)
Gepoolt	21/131 (16,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	42/73 (57,5)
M14-032	40/58 (69,0)
Gepoolt	82/131 (62,6)
PT: Ermüdung	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	18/73 (24,7)
M14-032	21/58 (36,2)
Gepoolt	39/131 (29,8)
PT: Peripheres Ödem	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	10/73 (13,7)
M14-032	16/58 (27,6)
Gepoolt	26/131 (19,8)
PT: Fieber	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	13/73 (17,8)
M14-032	10/58 (17,2)
Gepoolt	23/131 (17,6)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	62/73 (84,9)
M14-032	43/58 (74,1)
Gepoolt	105/131 (80,2)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
PT: Pneumonie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	13/73 (17,8)
M14-032	7/58 (12,1)
Gepoolt	20/131 (15,3)
PT: Infektion der oberen Atemwege	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	15/73 (20,5)
M14-032	17/58 (29,3)
Gepoolt	32/131 (24,4)
PT: Harnwegsinfektion	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	12/73 (16,4)
M14-032	6/58 (10,3)
Gepoolt	18/131 (13,7)
PT: Virale Infektion der oberen Atemwege	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	13/73 (17,8)
Gepoolt	13/131 (9,9)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	16/73 (21,9)
M14-032	26/58 (44,8)
Gepoolt	42/131 (32,1)
PT: Kontusion	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	1/73 (1,4)
M14-032	11/58 (19,0)
Gepoolt	12/131 (9,2)
SOC: Untersuchungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	34/73 (46,6)
M14-032	37/58 (63,8)
Gepoolt	71/131 (54,2)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
PT: Alaninaminotransferase erhöht	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	2/73 (2,7)
M14-032	10/58 (17,2)
Gepoolt	12/131 (9,2)
PT: Aspartataminotransferase erhöht	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	1/73 (1,4)
M14-032	13/58 (22,4)
Gepoolt	14/131 (10,7)
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	4/73 (5,5)
M14-032	16/58 (27,6)
Gepoolt	20/131 (15,3)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	5/73 (6,8)
M14-032	18/58 (31,0)
Gepoolt	23/131 (17,6)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	2/73 (2,7)
M14-032	16/58 (27,6)
Gepoolt	18/131 (13,7)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	1/73 (1,4)
M14-032	18/58 (31,0)
Gepoolt	19/131 (14,5)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	34/73 (46,6)
M14-032	46/58 (79,3)
Gepoolt	80/131 (61,1)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
PT: Hyperkaliämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	7/73 (9,6)
M14-032	11/58 (19,0)
Gepoolt	18/131 (13,7)
PT: Hyperurikämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	1/73 (1,4)
M14-032	12/58 (20,7)
Gepoolt	13/131 (9,9)
PT: Hypokalzämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	4/73 (5,5)
M14-032	16/58 (27,6)
Gepoolt	20/131 (15,3)
PT: Hypokaliämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	6/73 (8,2)
M14-032	17/58 (29,3)
Gepoolt	23/131 (17,6)
PT: Hypomagnesiämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	5/73 (6,8)
M14-032	16/58 (27,6)
Gepoolt	21/131 (16,0)
PT: Hyponatriämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	1/73 (1,4)
M14-032	15/58 (25,9)
Gepoolt	16/131 (12,2)
PT: Hypophosphatämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	5/73 (6,8)
M14-032	10/58 (17,2)
Gepoolt	15/131 (11,5)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
PT: Hypalbuminämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	12/58 (20,7)
Gepoolt	12/131 (9,2)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	31/73 (42,5)
M14-032	36/58 (62,1)
Gepoolt	67/131 (51,1)
PT: Arthralgie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	5/73 (6,8)
M14-032	10/58 (17,2)
Gepoolt	15/131 (11,5)
PT: Rückenschmerzen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	12/73 (16,4)
M14-032	9/58 (15,5)
Gepoolt	21/131 (16,0)
PT: Schmerz in einer Extremität	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	3/73 (4,1)
M14-032	12/58 (20,7)
Gepoolt	15/131 (11,5)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	24/73 (32,9)
M14-032	17/58 (29,3)
Gepoolt	41/131 (31,3)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	32/73 (43,8)
M14-032	32/58 (55,2)
Gepoolt	64/131 (48,9)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
PT: Kopfschmerz	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	14/73 (19,2)
M14-032	15/58 (25,9)
Gepoolt	29/131 (22,1)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	8/73 (11,0)
M14-032	14/58 (24,1)
Gepoolt	22/131 (16,8)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	26/73 (35,6)
M14-032	39/58 (67,2)
Gepoolt	65/131 (49,6)
PT: Husten	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	12/73 (16,4)
M14-032	19/58 (32,8)
Gepoolt	31/131 (23,7)
PT: Dyspnö	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	8/73 (11,0)
M14-032	13/58 (22,4)
Gepoolt	21/131 (16,0)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	30/73 (41,1)
M14-032	30/58 (51,7)
Gepoolt	60/131 (45,8)
PT: Ausschlag	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	5/73 (6,8)
M14-032	10/58 (17,2)
Gepoolt	15/131 (11,5)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
SOC: Gefäßerkrankungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	10/73 (13,7)
M14-032	13/58 (22,4)
Gepoolt	23/131 (17,6)
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu häufigsten UE

Es werden im Folgenden die Ergebnisse der gepoolten Analyse beschrieben, die Einzelergebnisse der Studien finden sich in Tabelle 4-209.

Gepoolt

Folgende UE (nach SOC/PT) traten bei gemeinsamer Betrachtung der Studien (gepoolte Analyse) mit einer Häufigkeit ≥ 15 % auf:

- SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 70,2 % der Patienten
 - PT: Anämie bei 40,5 % der Patienten
 - PT: Neutropenie bei 44,3 % der Patienten
 - PT: Thrombozytopenie bei 27,5 % der Patienten
- SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei 79,4 % der Patienten
 - PT: Diarrhö bei 44,3 % der Patienten
 - PT: Übelkeit bei 42,7 % der Patienten
 - PT: Erbrechen bei 16,0 % der Patienten
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bei 62,6 % der Patienten
 - PT: Ermüdung bei 29,8 % der Patienten
 - PT: Peripheres Ödem bei 19,8 % der Patienten
 - PT: Fieber bei 17,6 % der Patienten

- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 80,2 % der Patienten
 - PT: Pneumonie bei 15,3 % der Patienten
 - PT: Infektion der oberen Atemwege bei 24,4 % der Patienten
- SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei 32,1% der Patienten
- SOC: Untersuchungen bei 54,2 % der Patienten
 - PT: Lymphozytenzahl erniedrigt bei 15,3 % der Patienten
 - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt bei 17,6 % der Patienten
- SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei 61,1 % der Patienten
 - PT: Hypokalzämie bei 15,3 % der Patienten
 - PT: Hypokaliämie bei 17,6 % der Patienten
 - PT: Hypomagnesiämie bei 16,0 % der Patienten
- SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bei 51,1 % der Patienten
 - PT: Rückenschmerzen bei 16,0 % der Patienten
- SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) bei 31,3 % der Patienten
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems bei 48,9 % der Patienten
 - PT: Kopfschmerz bei 22,1 % der Patienten
- SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege bei 16,8 % der Patienten
- SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei 49,6 % der Patienten
 - PT: Husten bei 23,7 % der Patienten
 - PT: Dyspnö bei 16,0 % der Patienten
- SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bei 45,8 % der Patienten
- SOC: Gefäßerkrankungen bei 17,6 % der Patienten

Tabelle 4-210: Ergebnisse für häufigste Unerwünschte Ereignisse ($\geq 15\%$ der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	13/14 (92,9)
PT: Anämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	12/14 (85,7)
PT: Neutropenie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	6/14 (42,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	12/14 (85,7)
PT: Diarrhö	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	5/14 (35,7)
PT: Übelkeit	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	9/14 (64,3)
PT: Obstipation	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	5/14 (35,7)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	12/14 (85,7)
PT: Ermüdung	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	7/14 (50,0)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	12/14 (85,7)
SOC: Untersuchungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	10/14 (71,4)
PT: Aspartataminotransferase erhöht	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	6/14 (42,9)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	5/14 (35,7)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	12/14 (85,7)
PT: Hyperurikämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
PT: Appetit vermindert	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
PT: Hyperphosphatämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	8/14 (57,1)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	6/14 (42,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	8/14 (57,1)
PT: Husten	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	7/14 (50,0)
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu häufigsten UE

M14-032

Folgende UE (nach SOC/PT) traten mit einer Häufigkeit ≥ 15 % auf:

- SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 92,9 % der Patienten
 - PT: Anämie bei 85,7 % der Patienten
 - PT: Neutropenie bei 42,9 % der Patienten
- SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei 85,7 % der Patienten
 - PT: Diarrhö bei 35,7 % der Patienten
 - PT: Übelkeit bei 64,3 % der Patienten
 - PT: Obstipation bei 35,7 % der Patienten
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bei 85,7 % der Patienten
 - PT: Ermüdung bei 50,0 % der Patienten
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 85,7 % der Patienten

- SOC: Untersuchungen bei 71,4 % der Patienten
 - PT: Aspartataminotransferase erhöht bei 28,6 % der Patienten
 - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt bei 28,6 % der Patienten
 - PT: Thrombozytenzahl vermindert bei 42,9 % der Patienten
 - PT: Leukozytenzahl erniedrigt bei 35,7 % der Patienten
- SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei 85,7 % der Patienten
 - PT: Hyperurikämie bei 28,6 % der Patienten
 - PT: Appetit vermindert bei 28,6 % der Patienten
 - PT: Hyperphosphataemie bei 28,6 % der Patienten
- SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bei 57,1 % der Patienten
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems bei 42,9 % der Patienten
- SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei 57,1 % der Patienten
 - PT: Husten bei 28,6 % der Patienten
- SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bei 50,0 % der Patienten

Tabelle 4-211: Ergebnisse für häufigste Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (≥ 10 % der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	8/73 (11,0)
M14-032	8/58 (13,8)
Gepoolt	16/131 (12,2)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	22/73 (30,1)
M14-032	13/58 (22,4)
Gepoolt	35/131 (26,7)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	13/73 (17,8)
M14-032	4/58 (6,9)
Gepoolt	17/131 (13,0)
SOC: Systemorganklasse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu häufigsten SUE

Es werden im Folgenden die Ergebnisse der gepoolten Analyse beschrieben, die Einzelwerte der Studien finden sich in Tabelle 4-211.

Gepoolt

Folgende SUE (nach SOC/PT) traten bei gemeinsamer Betrachtung der Studien (gepoolte Analyse) mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ auf:

- SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 12,2 % der Patienten
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 26,7 % der Patienten
- SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) bei 13,0 % der Patienten

Tabelle 4-212: Ergebnisse für häufigste Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse ($\geq 10\%$ der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
SOC: Systemorganklasse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu häufigsten SUE

M14-032

Folgende SUE (nach SOC/PT) traten mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ auf:

- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 21,4 % der Patienten

Tabelle 4-213: Ergebnisse für häufigste Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ($\geq 10\%$ der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	46/73 (63,0)
M14-032	29/58 (50,0)
Gepoolt	75/131 (57,3)
PT: Anämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	14/73 (19,2)
M14-032	14/58 (24,1)
Gepoolt	28/131 (21,4)
PT: Neutropenie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	35/73 (47,9)
M14-032	18/58 (31,0)
Gepoolt	53/131 (40,5)
PT: Thrombozytopenie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	12/73 (16,4)
M14-032	13/58 (22,4)
Gepoolt	25/131 (19,1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	6/73 (8,2)
M14-032	9/58 (15,5)
Gepoolt	15/131 (11,5)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	4/73 (5,5)
M14-032	7/58 (12,1)
Gepoolt	11/131 (8,4)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	18/73 (24,7)
M14-032	16/58 (27,6)
Gepoolt	34/131 (26,0)
SOC: Untersuchungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	12/73 (16,4)
M14-032	25/58 (43,1)
Gepoolt	37/131 (28,2)
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	4/73 (5,5)
M14-032	7/58 (12,1)
Gepoolt	11/131 (8,4)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	4/73 (5,5)
M14-032	16/58 (27,6)
Gepoolt	20/131 (15,3)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	2/73 (2,7)
M14-032	10/58 (17,2)
Gepoolt	12/131 (9,2)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	1/73 (1,4)
M14-032	8/58 (13,8)
Gepoolt	9/131 (6,9)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	10/73 (13,7)
M14-032	19/58 (32,8)
Gepoolt	29/131 (22,1)
PT: Hypokaliämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	1/73 (1,4)
M14-032	7/58 (12,1)
Gepoolt	8/131 (6,1)
PT: Hypophosphatämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	3/73 (4,1)
M14-032	8/58 (13,8)
Gepoolt	11/131 (8,4)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	18/73 (24,7)
M14-032	5/58 (8,6)
Gepoolt	23/131 (17,6)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	1/73 (1,4)
M14-032	8/58 (13,8)
Gepoolt	9/131 (6,9)
SOC: Gefässerkrankungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	4/73 (5,5)
M14-032	8/58 (13,8)
Gepoolt	12/131 (9,2)
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu häufigsten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Es werden im Folgenden die Ergebnisse der gepoolten Analyse beschrieben, die Einzelwerte der Studien finden sich in Tabelle 4-213.

Gepoolt

Folgende UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (nach SOC/PT) traten bei gemeinsamer Betrachtung der Studien (gepoolte Analyse) mit einer Häufigkeit ≥ 10 % auf:

- SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 57,3 % der Patienten
 - PT: Anämie bei 21,4 % der Patienten
 - PT: Neutropenie bei 40,5 % der Patienten
 - PT: Thrombozytopenie bei 19,1 % der Patienten
- SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei 11,5 % der Patienten
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 26,0 % der Patienten
- SOC: Untersuchungen bei 28,2 % der Patienten
 - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt bei 15,3 % der Patienten
- SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei 22,1 % der Patienten
- SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) bei 17,6 % der Patienten

Tabelle 4-214: Ergebnisse für häufigste Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (≥ 10 % der Patienten), sortiert nach SOC, für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	8/14 (57,1)
PT: Anämie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	7/14 (50,0)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
PT: Neutropenie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	5/14 (35,7)
PT: Febrile Neutropenie	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
PT: Ermüdung	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
SOC: Untersuchungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	8/14 (57,1)
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	3/14 (21,4)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	4/14 (28,6)
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu häufigsten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

M14-032

Folgende UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (nach SOC/PT) traten mit einer Häufigkeit ≥ 10 % auf:

- SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 57,1 % der Patienten
 - PT: Anämie bei 50,0 % der Patienten

- PT: Neutropenie bei 35,7 % der Patienten
- PT: Febrile Neutropenie bei 21,4 % der Patienten
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bei 21,4 % der Patienten
 - PT: Ermüdung bei 21,4 % der Patienten
- SOC: Untersuchungen bei 57,1 % der Patienten
 - PT: Lymphozytenzahl erniedrigt bei 21,4 % der Patienten
 - PT: Thrombozytenzahl vermindert bei 28,6 % der Patienten
- SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei 28,6 % der Patienten

4.3.2.3.3.1.11.3 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse**Ergebnisse für Teilpopulation I**

Tabelle 4-215: Ergebnisse für Tumorlysesyndrom für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Tumorlysesyndrom	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	4/73 (5,5)
M14-032	1/58 (1,7)
Gepoolt	5/131 (3,8)

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu Tumorlysesyndrom***M13-982***

Der Anteil der Patienten mit Tumorlysesyndrom betrug in der Studie M13-982 5,5 %.

Gerade in dieser Studie war der Anteil an Patienten mit mittlerem und hohem Risiko für ein Tumorlysesyndrom mit 77 % sehr hoch (60). Dennoch gab es in keinem Fall ein klinisches Tumorlysesyndrom, sondern nur Elektrolytveränderungen.

M14-032

Der Anteil der Patienten mit Tumorlysesyndrom betrug in der Studie M14-032 1,7 %.

Obwohl 72 % der Patienten ein mittleres bis hohes Risiko für ein Tumorlysesyndrom hatten, traten durch die Anwendung des Aufdosierungsschemas, das der Zulassung entspricht, nur Elektrolytveränderungen und kein klinisches Tumorlysesyndrom auf.

Gepoolt

Der Anteil der Patienten mit Tumorlysesyndrom betrug bei den gepoolten Daten 3,8 %.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-216: Ergebnisse für Tumorlysesyndrom für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Tumorlysesyndrom	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	1/14 (7,1)

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu Tumorlysesyndrom

M14-032

Der Anteil der Patienten mit Tumorlysesyndrom betrug in der Studie M14-032 7,1 %.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	41/73 (56,2)
M14-032	33/58 (56,9)
Gepoolt	74/131 (56,5)
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

M13-982

Der Anteil der Patienten mit Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug in der Studie M13-982 56,2 %.

M14-032

Der Anteil der Patienten mit Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug in der Studie M14-032 56,9 %.

Gepoolt

Der Anteil der Patienten mit Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug bei den gepoolten Daten 56,5 %.

Neutropenien können auch als Folge des Knochenmarksbefalls durch die CLL, der die normale Hämatopoese beeinträchtigt, gerade bei langem Krankheitsverlauf, verursacht werden (82). Des Weiteren können mehrere vorangegangene Therapien die normale Knochenmarksfunktion langfristig schädigen (83).

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	6/14 (42,9)
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)*M14-032*

Der Anteil der Patienten mit Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug in der Studie M14-032 42,9 %.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-219: Ergebnisse für Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	18/73 (24,7)
M14-032	16/58 (27,6)

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Gepoolt	34/131 (26,0)
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)

M13-982

Der Anteil der Patienten mit Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug in der Studie M13-982 24,7 %.

M14-032

Der Anteil der Patienten mit Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug in der Studie M14-032 27,6 %.

Gepoolt

Der Anteil der Patienten mit Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug bei den gepoolten Daten 26,0 %.

Infektionen treten auch als Folge der durch die CLL selber beeinträchtigten Immunfunktion auf (83).

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-220: Ergebnisse für Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	2/14 (14,3)
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)

M14-032

Der Anteil der Patienten mit Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug in der Studie M14-032 14,3 %.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-221: Ergebnisse für sekundäres Primärmalignom für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Sekundäres Primärmalignom	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	22/73 (30,1)
M14-032	14/58 (24,1)
Gepoolt	36/131 (27,5)

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu sekundäres Primärmalignom***M13-982***

Der Anteil der Patienten mit sekundärem Primärmalignom betrug in der Studie M13-982 30,1 %.

M14-032

Der Anteil der Patienten mit sekundärem Primärmalignom betrug in der Studie M14-032 24,1 %.

Gepoolt

Der Anteil der Patienten mit sekundärem Primärmalignom betrug bei den gepoolten Daten 27,5

Generell haben Patienten mit CLL ein erhöhtes Risiko für eine weitere maligne Erkrankung im Vergleich zur Normalbevölkerung (84, 85). Daten aus den Studien der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) zeigen, dass von 1.458 Patienten 16,4 % ein sekundäres Primärmalignom (n=191) oder eine Richter-Transformation (n=75) erleiden. Als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines sekundären Primärmalignoms zeigte sich vor allem mehr als eine vorherige Therapie der CLL (86). Da die Patienten in der Studie sehr stark vorbehandelt und lange erkrankt waren, sind diese Ergebnisse zu erwarten gewesen.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-222: Ergebnisse für sekundäres Primärmalignom für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Sekundäres Primärmalignom	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	2/14 (14,3)

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu sekundäres Primärmalignom*M14-032*

Der Anteil der Patienten mit sekundärem Primärmalignom betrug in der Studie M14-032 14,3 %.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-223: Ergebnisse für medikamenteninduzierte Leberschädigung für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Medikamenteninduzierte Leberschädigung	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	0/73 (0)
M14-032	0/58 (0)
Gepoolt	0/131 (0)

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu medikamenteninduzierte Leberschädigung*M13-982*

In der Studie M13-982 traten keine medikamenteninduzierten Leberschädigungen auf.

M14-032

In der Studie M14-032 traten keine medikamenteninduzierten Leberschädigungen auf.

Gepoolt

In den gepoolten Daten traten keine medikamenteninduzierten Leberschädigungen auf.

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-224: Ergebnisse für medikamenteninduzierte Leberschädigung für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Medikamenteninduzierte Leberschädigung	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	0/14 (0)

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu medikamenteninduzierte Leberschädigung

M14-032

In der Studie M14-032 traten keine medikamenteninduzierten Leberschädigungen auf.

Ergebnisse für Teilpopulation I

Tabelle 4-225: Ergebnisse für Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation I	
Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M13-982	14/73 (19,2)
M14-032	21/58 (36,2)
Gepoolt	35/131 (26,7)
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation I zu Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

M13-982

Der Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug in der Studie M13-982 19,2 %.

M14-032

Der Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug in der Studie M14-032 36,2 %.

Gepoolt

Der Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug bei den gepoolten Daten 26,7

Ergebnisse für Teilpopulation II

Tabelle 4-226: Ergebnisse für Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante Patientenpopulation Studie	Venetoclax
Teilpopulation II	
Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	
Anzahl Ereignisse n/N (%)	
M14-032	6/14 (42,9)
CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse	

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Teilpopulation II zu Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

M14-032

Der Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug in der Studie M14-032 42,9 %.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nachfolgend werden durchgeführte Subgruppenanalysen zu weiteren Untersuchungen deskriptiv dargestellt. Auf die Durchführung von Homogenitäts- und Interaktionstests wurde verzichtet, da in den vorliegenden Studien kein aktiver Komparator vorhanden ist.

Subgruppenanalysen für Teilpopulation I

Die Darstellung der in Abschnitt 4.2.5.5 festgelegten Subgruppenanalysen erfolgt bei Teilpopulation I für die gepoolten Daten.

Für die Endpunkte OS, ORR (Prüfarzt-Bewertung), CR (Prüfarzt-Bewertung) und PR (Prüfarzt-Bewertung) wurden für die pivotale Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 die in Abschnitt 4.2.5.5 genannten präspezifizierten, deskriptiven Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt.

Für alle weiteren Endpunkte wurden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Lymphknotengröße zu Baseline und Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline präsentiert.

Aufgrund der geringen Größe der Subpopulationen aus den beiden Studien sind die Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen teilweise klein. Für den Fall, dass nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt (59). Für die Subgruppenvariable geografische Region wurde von diesem Vorgehen abgewichen. Da diese Variable ausdrücklich vom GBA gefordert ist, werden Subgruppenanalysen für diese Variable für alle Endpunkte durchgeführt. Es gilt prinzipiell zu beachten, dass aufgrund geringer Fallzahlen in einzelnen Merkmalsausprägungen in dem vorliegenden Dossier in der Regel keine validen Aussagen im Rahmen der deskriptiven Darstellung der Subgruppenanalysen getroffen werden können.

Subgruppenanalysen für Teilpopulation II

Für die Teilpopulation II werden aufgrund der geringen Fallzahl von nur 14 Patienten keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Hintergrund für diese Entscheidung ist, dass wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet wird und daher auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet wurde. Subgruppenanalysen hinsichtlich geografischer Region sind für Teilpopulation II nicht sinnvoll, da alle Patienten aus USA stammen, und werden daher nicht durchgeführt.

4.3.2.3.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-227: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Gesamtüberleben

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
Gesamtüberleben											
gepoolt	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●
<ul style="list-style-type: none"> ● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>											

Tabelle 4-228: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax			
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]	1-Jahres-Rate [95%-KI]
Teilpopulation I				
Gesamtüberleben				
Gepoolt (N=131)				
Alter				
< 65 Jahre	56	18 (32,1)	38,6 [26,7; NB]	85,6 [73,2; 92,5]
≥ 65 Jahre	75	21 (28,0)	38,8 [34,1; NB]	90,4 [80,9; 95,3]
Geschlecht				
weiblich	49	18 (36,7)	38,8 [22,3; NB]	83,4 [69,4; 91,3]
männlich	82	21 (25,6)	38,6 [34,1; NB]	91,3 [82,6; 95,8]
Geografische Region				
Europa	43	19 (44,2)	38,8 [25,6; NB]	88,1 [73,7; 94,9]
Rest der Welt	10	1 (10,0)	NB [4,7; NB]	90,0 [47,3; 98,5]
USA	78	19 (24,4)	38,6 [38,6; NB]	88,3 [78,7; 93,7]
LDH-Status zu Baseline				
0 bis 1 × ULN	51	13 (25,5)	38,8 [34,1; NB]	86,2 [73,2; 93,2]
> 1 × ULN	80	26 (32,5)	38,6 [26,7; NB]	89,7 [80,5; 94,7]
ECOG-PS				
Grad 0	47	11 (23,4)	38,6 [34,1; NB]	93,5 [81,1; 97,8]
Grad ≥ 1	84	28 (33,3)	38,8 [26,4; NB]	85,4 [75,7; 91,4]
Fludarabin refraktär				
nein	73	21 (28,8)	NB [NB; NB]	87,5 [77,3; 93,3]
ja	25	13 (52,0)	34,1 [22,3; 38,8]	84,0 [62,8; 93,7]
IgHV-Mutationsstatus				
mutiert	13	6 (46,2)	21,6 [9,4; NB]	69,2 [37,3; 87,2]
unmutiert	55	13 (23,6)	NB [38,8; NB]	87,1 [74,9; 93,6]
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	67	16 (23,9)	NB [NB; NB]	89,5 [79,3; 94,9]
Knoten ≥ 5 cm	63	23 (36,5)	34,1 [26,4; NB]	86,7 [75,1; 93,1]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	74	21 (28,4)	38,6 [28,8; NB]	89,1 [79,4; 94,4]
≥ 25 × 10 ⁹ /l	57	18 (31,6)	38,8 [26,4; NB]	87,2 [75,1; 93,7]

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax			
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]	1-Jahres-Rate [95%-KI]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktat-Dehydrogenase; NB: nicht berechenbar; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>				

Gepoolt

Das mediane Gesamtüberleben für die gepoolten Daten lag in den Subgruppen in einer Spanne von 21,6 Monaten bis 38,8 Monate. Es konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-229: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Progressionsfreies Überleben

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlumphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
PFS (Prüfarzt-Bewertung)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
<ul style="list-style-type: none"> • Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. - Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; LDH: Laktat-Dehydrogenase; PFS: progressionsfreies Überleben; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>											

Tabelle 4-230: Ergebnisse für PFS (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax			
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]	1-Jahres-Rate [95%-KI]
Teilpopulation I				
PFS (Prüfarzt-Bewertung)				
Gepoolt (N=131)				
Alter				
< 65 Jahre	56	32 (57,1)	22,0 [15,9; 30,2]	65,1 [50,9; 76,2]
≥ 65 Jahre	75	34 (45,3)	27,0 [21,9; NB]	80,5 [69,3; 88,0]
Geschlecht				
weiblich	49	21 (42,9)	30,2 [17,1; NB]	74,6 [59,6; 84,7]
männlich	82	45 (54,9)	23,4 [19,7; 27,5]	73,5 [62,2; 81,8]
Geografische Region				
Europa	43	24 (55,8)	27,0 [19,7; NB]	78,4 [62,6; 88,1]
Rest der Welt	10	5 (50,0)	36,0 [1,8; 36,0]	80,0 [40,9; 94,6]
USA	78	37 (47,4)	23,4 [16,4; 30,2]	70,5 [58,7; 79,6]
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	67	28 (41,8)	35,9 [19,2; NB]	74,2 [61,8; 83,1]
Knoten ≥ 5 cm	63	38 (60,3)	22,1 [16,4; 27,0]	73,1 [59,8; 82,6]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	74	33 (44,6)	27,4 [23,6; 36,0]	73,7 [61,9; 82,4]
≥ 25 × 10 ⁹ /l	57	33 (57,9)	21,9 [16,4; 27,5]	74,3 [60,4; 83,9]
Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).				
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben; USA: Vereinigte Staaten von Amerika				

Gepoolt

Bei den Subgruppenanalysen lag das mediane PFS (Prüfarzt-Bewertung) in den gepoolten Daten in einer Spanne von 21,9 Monaten bis 36,0 Monaten. In den Subgruppen geografische Region und Lymphknotengröße zu Baseline wurden numerische Unterschiede festgestellt, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl als nicht aussagekräftig erachtet werden. Die Interpretation der Ergebnisse zur Lymphknotengröße zu Baseline könnte darauf hinweisen,

dass eine geringere Lymphknotengröße zu Beginn der Therapie das klinische Ergebnis im weiteren Behandlungsverlauf positiv beeinflussen könnte. Jedoch beruhen die Ergebnisse auf einer geringen Fallzahl.

4.3.2.3.3.2.3 Ansprechen – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ansprechen durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-231: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Ansprechen

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
ORR (Prüfarzt-Bewertung)											
gepoolt	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
<ul style="list-style-type: none"> ● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. - Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; ORR: Gesamtansprechrates; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>											

Tabelle 4-232: Ergebnisse für ORR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
Teilpopulation I		
ORR (Prüfarzt-Bewertung)		
Gepoolt (N=131)		
Alter		
< 65 Jahre	56	37 (66,1)
≥ 65 Jahre	75	52 (69,3)
Geschlecht		
weiblich	49	32 (65,3)
männlich	82	57 (69,5)
Geografische Region		
Europa	43	34 (79,1)
Rest der Welt	10	9 (90,0)
USA	78	46 (59,0)
LDH-Status zu Baseline		
0 bis 1 × ULN	51	39 (76,5)
> 1 × ULN	80	50 (62,5)
ECOG-PS		
Grad 0	47	38 (80,9)
Grad ≥ 1	84	51 (60,7)
Fludarabin-refraktär		
nein	73	48 (65,8)
ja	25	17 (68,0)
IgHV-Mutationsstatus		
mutiert	13	8 (61,5)
unmutiert	55	41 (74,5)
Lymphknotengröße zu Baseline		
Knoten < 5 cm	67	43 (64,2)
Knoten ≥ 5 cm	63	45 (71,4)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline		
< 25 × 10 ⁹ /l	74	53 (71,6)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	57	36 (63,2)

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LDH: Laktat-Dehydrogenase; ORR: Gesamtansprechrate; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Gepoolt

Die ORR (Prüfarzt-Bewertung) in den Subgruppen lag für die gepoolten Daten in einer Spanne von 59,0 % bis 90,0 %. Es zeigten sich für die Merkmale geografische Region und Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien, ECOG-PS und numerische Unterschiede. Für die gepoolten Daten wird der gleichen Argumentation gefolgt, wie für die einzelnen Studien, daher werden die Unterschiede als nicht aussagekräftig erachtet.

Tabelle 4-233: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	Patienten mit Ansprechen n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [Min; Max]	Mittlere Zeit bis zum Ansprechen in Monaten (SD)
Teilpopulation I			
Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	37	1,6 [0,7; 5,7]	1,66 (0,98)
≥ 65 Jahre	52	1,6 [0,7; 5,3]	1,74 (1,02)
Geschlecht			
weiblich	32	1,6 [0,7; 3,5]	1,60 (0,70)
männlich	57	1,6 [0,7; 5,7]	1,77 (1,31)
Geografische Region			
Europa	34	1,0 [0,7; 2,7]	1,24 (0,59)
Rest der Welt	9	1,0 [0,7; 1,2]	0,94 (0,15)
USA	46	1,8 [0,9;5,7]	2,20 (1,07)

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	Patienten mit Ansprechen n	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [Min; Max]	Mittlere Zeit bis zum Ansprechen in Monaten (SD)
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	43	1,6 [0,7; 5,7]	1,65 (1,08)
Knoten ≥ 5 cm	45	1,6 [0,7;5,3]	1,76 (0,93)
Gesamtlmphozytenanzahl zu Baseline			
< 25 × 10 ⁹ /l	53	1,6 [0,7; 5,3]	1,69 (0,91)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	36	1,6 [0,7; 5,7]	1,74 (1,13)
Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).			
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

Gepoolt

Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung) lag in den gepoolten Daten in den Subgruppen in einer Spanne von 1,0 Monaten bis 1,8 Monaten. Es konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-234: Ergebnisse für Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax			
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]	1-Jahres-Rate [95%-KI] ^b
Teilpopulation I				
Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung)				
Gepoolt (N=131)				
Alter				
< 65 Jahre	37	16 (43,2)	27,7 [20,3; NB]	88,8 [72,9; 95,6]
≥ 65 Jahre	52	19 (36,5)	33,2 [24,9; NB]	94,0 [82,5; 98,0]
Geschlecht				
weiblich	32	10 (31,3)	NB [26,1; NB]	93,6 [76,9; 98,4]
männlich	57	25 (43,9)	26,7 [21,4; 35,3]	90,8 [79,2; 96,0]

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax			
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%) ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]	1-Jahres-Rate [95%-KI] ^b
Geografische Region				
Europa	34	16 (47,1)	33,2 [21,7; NB]	91,1 [74,8; 97,0]
Rest der Welt	9	4 (44,4)	35,3 [7,2; 35,3]	88,9 [43,3; 98,4]
USA	46	15 (32,6)	26,5 [19,9; NB]	92,9 [79,7; 97,7]
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	43	10 (23,3)	NB [35,2; NB]	97,6 [84,3; 99,7]
Knoten ≥ 5 cm	45	25 (55,6)	24,9 [19,9; 27,7]	86,1 [71,5; 93,5]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	53	17 (32,1)	35,2 [26,1; NB]	92,3 [80,7; 97,0]
≥ 25 × 10 ⁹ /l	36	18 (50,0)	21,7 [19,9; NB]	91,3 [75,3; 97,1]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>a: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod)</p> <p>b: Anteil an Patienten, die ihr Ansprechen mindestens ein Jahr aufrecht erhalten konnten</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>				

Gepoolt

Die mediane Ansprechdauer (Prüfarzt-Bewertung) lag in den gepoolten Daten in den Subgruppen in einer Spanne von 21,7 Monaten bis 35,3 Monaten. In der Subgruppe Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline wurden numerische Unterschiede festgestellt, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl als nicht aussagekräftig erachtet werden.

4.3.2.3.3.2.4 Komplette Remissionsrate – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Komplette Remissionsrate durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-235: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Komplette Remissionsrate

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
CR (Prüfarzt-Bewertung)											
gepoolt	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	○
<ul style="list-style-type: none"> ● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. - Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>											

Tabelle 4-236: Ergebnisse für CR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
Teilpopulation I		
CR (Prüfarzt-Bewertung)		
Gepoolt (N=131)		
Alter		
< 65 Jahre	56	8 (14,3)
≥ 65 Jahre	75	13 (17,3)
Geschlecht		
weiblich	49	8 (16,3)
männlich	82	13 (15,9)
Geografische Region		
Europa	43	8 (18,6)
Rest der Welt	10	4 (40,0)
USA	78	9 (11,5)
LDH-Status zu Baseline		
0 bis 1 × ULN	51	10 (19,6)
> 1 × ULN	80	11 (13,8)
ECOG-PS		
Grad 0	47	11 (23,4)
Grad ≥ 1	84	10 (11,9)
Fludarabin refraktär		
nein	73	11 (15,1)
ja	25	3 (12,0)
Lymphknotengröße zu Baseline		
Knoten < 5 cm	67	16 (23,9)
Knoten ≥ 5 cm	63	5 (7,9)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline		
< 25 × 10 ⁹ /l	74	11 (14,9)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	57	10 (17,5)

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>CR: komplette Remission; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LDH: Laktat-Dehydrogenase; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Gepoolt

Die CR (Prüfarzt-Bewertung) in den Subgruppen lag in gepoolten Daten in einer Spanne von 7,9 % bis 40,0 %. Es zeigten sich Unterschiede in der Subgruppe geografische Region, die jedoch aufgrund der geringen Ereigniszahl als nicht fazitrelevant eingestuft wurden.

4.3.2.3.2.5 Partielle Remissionsrate – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Partielle Remissionsrate durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-237: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Partielle Remissionsrate

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
PR (Prüfarzt-Bewertung)											
gepoolt	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●
<ul style="list-style-type: none"> ● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. - Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; PR: partielle Remission; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>											

Tabelle 4-238: Ergebnisse für PR (Prüfarzt-Bewertung) für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
Teilpopulation I		
PR (Prüfarzt-Bewertung)		
Gepoolt (N=131)		
Alter		
< 65 Jahre	56	29 (51,8)
≥ 65 Jahre	75	39 (52,0)
Geschlecht		
weiblich	49	24 (49,0)
männlich	82	44 (53,7)
Geografische Region		
Europa	43	26 (60,5)
Rest der Welt	10	5 (50,0)
USA	78	37 (47,4)
LDH-Status zu Baseline		
0 bis 1 × ULN	51	29 (56,9)
> 1 × ULN	80	39 (48,8)
ECOG-PS		
Grad 0	47	27 (57,4)
Grad ≥ 1	84	41 (48,8)
Fludarabin refraktär		
nein	73	37 (50,7)
ja	25	14 (56,0)
IgHV-Mutationsstatus		
mutiert	13	6 (46,2)
unmutiert	55	34 (61,8)
Lymphknotengröße zu Baseline		
Knoten < 5 cm	67	27 (40,3)
Knoten ≥ 5 cm	63	40 (63,5)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline		
< 25 × 10 ⁹ /l	74	42 (56,8)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	57	26 (45,6)

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorgeschlägt).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LDH: Laktat-Dehydrogenase; PR: Partielle Remission; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Gepoolt

Die PR (Prüfarzt-Bewertung) in den Subgruppen lag in den gepoolten Daten in einer Spanne von 40,3 % bis 63,5 %. Es zeigten sich für die Subgruppen Lymphknotengröße zu Baseline und Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien numerische Unterschiede, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant betrachtet wurden.

4.3.2.3.2.6 Minimale Resterkrankungsrate – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Minimale Resterkrankungsrate durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-239: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Minimale Resterkrankungsrate

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) in Blut und/oder Knochenmark											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
<ul style="list-style-type: none"> ● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. - Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MRD: minimale Resterkrankung; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>											

Tabelle 4-240: Ergebnisse für Minimale Resterkrankungsrate in Blut und/oder Knochenmark für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignissen (%)
Teilpopulation I		
Minimale Resterkrankungsrate in Blut und/oder Knochenmark		
Gepoolt (N=131)		
Alter		
< 65 Jahre	56	12 (21,4)
≥ 65 Jahre	75	21 (28,0)
Geschlecht		
weiblich	49	10 (20,4)
männlich	82	23 (28,0)
Geografische Region		
Europa	43	12 (27,9)
Rest der Welt	10	4 (40,0)
USA	78	17 (21,8)
Lymphknotengröße zu Baseline		
Knoten < 5 cm	67	19 (28,4)
Knoten ≥ 5 cm	63	14 (22,2)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline		
< 25 × 10 ⁹ /l	74	22 (29,7)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	57	11 (19,3)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Gepoolt

Die Rate an MRD-negativen Patienten in den Subgruppen lag in den gepoolten Daten zwischen 19,3 % und 40,0 %. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede.

4.3.2.3.2.7 Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-241: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl											
M13-982	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	-	-	-	-	-	-
<p>a: Ein Poolen der Ergebnisse war nicht möglich, da der Endpunkt nur in einer Studie erhoben wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. - Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>											

Tabelle 4-242: Ergebnisse für Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl für Teilpopulation I (Studie M13-982) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax			
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	1-Jahres-Rate ^a [95 %-KI]
Teilpopulation I				
Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl				
M13-982 (N=73)^b				
Alter				
< 65 Jahre	32	30 (93,8)	0,3 [0,3; 0,5]	0,0 [NB; NB]
≥ 65 Jahre	41	40 (97,6)	0,3 [0,3; 0,3]	0,0 [NB; NB]
Geschlecht				
weiblich	31	29 (93,5)	0,3 [0,3; 0,3]	0,0 [NB; NB]
männlich	42	41 (97,6)	0,3 [0,3; 0,5]	0,0 [NB; NB]
Geografische Region				
Europa	43	42 (97,7)	0,3 [0,3; 0,3]	0,0 [NB; NB]
Rest der Welt	10	10 (100,0)	0,3 [0,1; 0,5]	0,0 [NB; NB]
USA	20	18 (90,0)	0,3 [0,2; 0,5]	0,0 [NB; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	37	35 (94,6)	0,3 [0,3; 0,5]	0,0 [NB; NB]
Knoten ≥ 5 cm	36	35 (97,2)	0,3 [0,3; 0,3]	0,0 [NB; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /L	36	34 (94,4)	0,3 [0,3; 0,5]	0,0 [NB; NB]
≥ 25 × 10 ⁹ /L	37	36 (97,3)	0,3 [0,2; 0,3]	0,0 [NB; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>a: Anteil an Patienten, die nach einem Jahr keine 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl hatten</p> <p>b: Ein Poolen der Ergebnisse war nicht möglich, da der Endpunkt nur in einer Studie erhoben wurde.</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>				

M13-982

Die mediane Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl lag in der Studie M13-982 in allen Subgruppenanalysen bei 0,3 Monaten. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede.

4.3.2.3.3.2.8 Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-243: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
<ul style="list-style-type: none"> ● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. - Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>											

Tabelle 4-244: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung für Teilpopulation I aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax			
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]	1-Jahres-Rate ^a [95%-KI]
Teilpopulation I				
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung				
Gepoolt (N=131)				
Alter				
< 65 Jahre	56	27 (48,2)	22,4 [13,4; NB]	69,5 [55,7; 79,8]
≥ 65 Jahre	75	32 (42,7)	34,1 [22,1; NB]	80,7 [69,7; 88,1]
Geschlecht				
weiblich	49	23 (46,9)	38,8 [18,5; NB]	75,0 [60,1; 84,9]
männlich	82	36 (43,9)	28,8 [20,8; NB]	76,4 [65,5; 84,2]
Geografische Region				
Europa	43	21 (48,8)	34,1 [21,0; NB]	78,6 [62,9; 88,2]
Rest der Welt	10	1 (10,0)	NB [2,7; NB]	90,0 [47,3; 98,5]
USA	78	37 (47,4)	21,5 [16,2; NB]	72,5 [61,0; 81,2]
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	67	28 (41,8)	NB [19,5; NB]	74,5 [62,2; 83,3]
Knoten ≥ 5 cm	63	31 (49,2)	23,8 [18,6; 38,8]	76,8 [64,0; 85,6]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	74	28 (37,8)	34,1 [25,6; NB]	78,2 [66,9; 86,0]
≥ 25 × 10 ⁹ /l	57	31 (54,4)	21,0 [16,2; NB]	72,7 [58,9; 82,6]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>a: Anteil an Patienten, die nach einem Jahr keine nächste Anti-CLL-Behandlung hatten</p> <p>CLL: chronisch lymphatische Leukämie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>				

Gepoolt

Die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung in den gepoolten Daten lag in den Subgruppen in einer Spanne von 21,0 Monaten bis 38,8 Monaten. Es zeigten sich für die Subgruppen Alter, Geschlecht, geografische Region und Gesamtlymphozytenanzahl zu

Baseline numerische Unterschiede, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant eingestuft wurden.

4.3.2.3.2.9 Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-245: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Schmerzen (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Schmerzen (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Verstopfung (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Verstopfung (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Diarrhö (MW – Woche 96)											

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlmphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Diarrhö (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Belastung (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Belastung (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlmphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
EQ-5D-VAS (MW – Woche 96)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
EQ-5D-VAS (MW – finale Visite)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
MDASI Symptom-Schweregrad (MW – Woche 96)											
M13-982	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	-	-	-	-	-	-
MDASI Symptom-Schweregrad (MW – finale Visite)											
M13-982	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	-	-	-	-	-	-
MDASI Symptom-Beeinträchtigung (MW – Woche 96)											
M13-982	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	-	-	-	-	-	-
MDASI Symptom-Beeinträchtigung (MW – finale Visite)											
M13-982	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	-	-	-	-	-	-
MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte)											
M13-982	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	-	-	-	-	-	-
MDASI Symptom- Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte)											
M13-982	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	-	-	-	-	-	-
MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte)											
M13-982	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	-	-	-	-	-	-
MDASI Symptom- Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte)											
M13-982	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	-	-	-	-	-	-
<ul style="list-style-type: none"> ● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. - Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). <p>a: Ein Poolen der Ergebnisse war nicht möglich, da der Endpunkt nur in einer Studie erhoben wurde</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol 5-Dimensionen-Fragebogens; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MW: Mittelwert; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>											

Tabelle 4-246: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Teilpopulation I				
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 42,98 (31,88)	16 30,56 (31,56)	16 16,67 (15,18)	16 -13,89 (28,26)
≥ 65 Jahre	68 35,95 (25,33)	31 30,82 (22,17)	31 27,60 (19,22)	31 -3,23 (20,12)
Geschlecht				
weiblich	47 40,90 (28,85)	19 25,73 (20,64)	19 27,49 (22,34)	19 1,75 (16,67)
männlich	74 37,84 (28,37)	28 34,13 (28,03)	28 21,43 (15,40)	28 -12,70 (25,79)
Geografische Region				
Europa	38 40,06 (26,54)	22 34,85 (25,27)	22 25,76 (20,40)	22 -9,09 (27,99)
Rest der Welt	10 33,33 (33,95)	7 34,92 (38,18)	7 17,46 (16,80)	7 -17,46 (23,00)
USA	73 39,27 (28,99)	18 24,07 (19,15)	18 24,07 (17,15)	18 0,00 (15,24)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	60 32,59 (26,74)	25 24,89 (19,32)	25 21,33 (16,33)	25 -3,56 (18,90)
Knoten ≥ 5 cm	60 45,74 (29,01)	21 38,10 (30,54)	21 26,98 (21,25)	21 -11,11 (28,33)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 31,72 (26,35)	28 21,03 (13,97)	28 17,86 (13,30)	28 -3,17 (15,38)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 48,72 (28,53)	19 45,03 (31,53)	19 32,75 (21,75)	19 -12,28 (31,62)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 42,98 (31,88)	49 40,36 (30,49)	49 34,24 (31,17)	49 -6,12 (23,14)
≥ 65 Jahre	68 35,95 (25,33)	67 35,99 (25,52)	67 33,00 (28,36)	67 -2,99 (23,89)
Geschlecht				
weiblich	47 40,90 (28,85)	44 38,64 (27,37)	44 36,87 (30,85)	44 -1,77 (21,82)
männlich	74 37,84 (28,37)	72 37,35 (28,05)	72 31,48 (28,59)	72 -5,86 (24,53)
Geografische Region				
Europa	38 40,06 (26,54)	37 40,24 (26,88)	37 33,03 (32,13)	37 -7,21 (27,62)
Rest der Welt	10 33,33 (33,95)	10 33,33 (33,95)	10 24,44 (16,40)	10 -8,89 (22,71)
USA	73 39,27 (28,99)	69 37,20 (27,47)	69 35,10 (29,50)	69 -2,09 (21,24)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	60 32,59 (26,74)	57 29,43 (23,43)	57 27,49 (27,14)	57 -1,95 (22,04)
Knoten ≥ 5 cm	60 45,74 (29,01)	58 46,36 (29,30)	58 39,66 (30,81)	58 -6,70 (25,06)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 31,72 (26,35)	66 29,97 (24,50)	66 27,10 (27,02)	66 -2,86 (22,67)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 48,72 (28,53)	50 48,22 (28,45)	50 42,00 (30,64)	50 -6,22 (24,71)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 8,81 (18,08)	16 8,33 (25,09)	16 3,13 (6,72)	16 -5,21 (27,02)
≥ 65 Jahre	67 3,48 (9,85)	30 1,67 (5,09)	30 5,56 (14,07)	30 3,89 (13,62)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geschlecht				
weiblich	46 6,52 (13,37)	18 0,93 (3,93)	18 8,33 (17,39)	18 7,41 (16,39)
männlich	74 5,41 (14,88)	28 5,95 (19,36)	28 2,38 (5,94)	28 -3,57 (20,47)
Geografische Region				
Europa	37 6,31 (17,72)	21 7,14 (22,09)	21 6,35 (15,34)	21 -0,79 (28,12)
Rest der Welt	10 3,33 (7,03)	7 2,38 (6,30)	7 2,38 (6,30)	7 0,00 (9,62)
USA	73 5,94 (13,14)	18 0,93 (3,93)	18 3,70 (9,14)	18 2,78 (6,39)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 4,80 (13,15)	24 1,39 (4,71)	24 2,08 (5,63)	24 0,69 (5,98)
Knoten ≥ 5 cm	60 6,94 (15,43)	21 7,14 (22,09)	21 7,14 (16,31)	21 0,00 (28,38)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 3,62 (9,42)	28 1,19 (4,37)	28 2,38 (5,94)	28 1,19 (7,76)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 8,82 (18,66)	18 8,33 (23,74)	18 8,33 (17,39)	18 0,00 (30,25)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 8,81 (18,08)	49 8,84 (18,35)	49 11,22 (18,75)	49 2,38 (23,57)
≥ 65 Jahre	67 3,48 (9,85)	66 3,28 (9,79)	66 6,06 (10,39)	66 2,78 (11,54)
Geschlecht				
weiblich	46 6,52 (13,37)	43 5,81 (13,05)	43 10,47 (18,91)	43 4,65 (19,36)
männlich	74 5,41 (14,88)	72 5,56 (15,06)	72 6,94 (11,45)	72 1,39 (16,49)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geografische Region				
Europa	37 6,31 (17,72)	36 6,02 (17,89)	36 7,87 (17,59)	36 1,85 (24,49)
Rest der Welt	10 3,33 (7,03)	10 3,33 (7,03)	10 1,67 (5,27)	10 -1,67 (9,46)
USA	73 5,94 (13,14)	69 5,80 (13,04)	69 9,42 (13,85)	69 3,62 (13,96)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 4,80 (13,15)	56 4,46 (12,91)	56 6,55 (12,18)	56 2,08 (12,33)
Knoten ≥ 5 cm	60 6,94 (15,43)	58 6,90 (15,62)	58 9,77 (16,82)	58 2,87 (21,66)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 3,62 (9,42)	66 3,28 (8,88)	66 7,58 (12,47)	66 4,29 (12,16)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 8,82 (18,66)	49 8,84 (18,97)	49 9,18 (17,37)	49 0,34 (22,95)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Schmerzen				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 29,25 (31,67)	16 11,46 (25,62)	16 8,33 (18,26)	16 -3,13 (31,75)
≥ 65 Jahre	68 18,87 (26,69)	31 17,74 (25,44)	31 21,51 (26,24)	31 3,76 (33,53)
Geschlecht				
weiblich	47 25,53 (30,47)	19 13,16 (21,21)	19 13,16 (24,58)	19 0,00 (27,22)
männlich	74 22,07 (28,68)	28 17,26 (28,14)	28 19,64 (24,45)	28 2,38 (36,49)
Geografische Region				
Europa	38 23,68 (27,30)	22 21,97 (28,82)	22 23,48 (30,28)	22 1,52 (40,47)
Rest der Welt	10 6,67 (11,65)	7 4,76 (8,13)	7 14,29 (26,23)	7 9,52 (26,97)
USA	73 25,57 (31,44)	18 12,04 (24,12)	18 10,19 (11,63)	18 -1,85 (24,18)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	60 20,00 (28,75)	25 14,67 (23,23)	25 16,00 (22,81)	25 1,33 (20,37)
Knoten ≥ 5 cm	60 27,22 (29,75)	21 17,46 (28,61)	21 18,25 (27,34)	21 0,79 (44,25)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 21,98 (28,08)	28 11,31 (17,00)	28 13,69 (21,30)	28 2,38 (24,73)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 25,32 (31,05)	19 21,93 (33,82)	19 21,93 (28,36)	19 0,00 (42,67)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 29,25 (31,67)	49 26,87 (30,58)	49 23,13 (31,52)	49 -3,74 (32,68)
≥ 65 Jahre	68 18,87 (26,69)	67 18,91 (26,89)	67 21,89 (24,48)	67 2,99 (25,45)
Geschlecht				
weiblich	47 25,53 (30,47)	44 23,11 (28,58)	44 26,14 (30,58)	44 3,03 (34,71)
männlich	74 22,07 (28,68)	72 21,76 (28,89)	72 20,14 (25,47)	72 -1,62 (24,57)
Geografische Region				
Europa	38 23,68 (27,30)	37 23,87 (27,65)	37 28,83 (28,23)	37 4,95 (31,39)
Rest der Welt	10 6,67 (11,65)	10 6,67 (11,65)	10 6,67 (21,08)	10 0,00 (26,06)
USA	73 25,57 (31,44)	69 23,67 (30,44)	69 21,26 (27,25)	69 -2,42 (27,75)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	60 20,00 (28,75)	57 17,25 (26,35)	57 18,71 (27,11)	57 1,46 (22,99)
Knoten ≥ 5 cm	60 27,22 (29,75)	58 27,59 (30,20)	58 26,15 (27,94)	58 -1,44 (33,81)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 21,98 (28,08)	66 20,20 (26,40)	66 18,94 (24,44)	66 -1,26 (26,36)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 25,32 (31,05)	50 25,00 (31,45)	50 27,00 (30,84)	50 2,00 (31,88)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Atemlosigkeit				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 25,16 (29,17)	16 20,83 (29,50)	16 6,25 (13,44)	16 -14,58 (29,74)
≥ 65 Jahre	67 20,90 (22,35)	30 25,56 (22,63)	30 17,78 (20,96)	30 -7,78 (22,63)
Geschlecht				
weiblich	46 21,01 (24,70)	18 16,67 (20,61)	18 12,96 (20,26)	18 -3,70 (15,71)
männlich	74 23,87 (26,18)	28 28,57 (26,78)	28 14,29 (19,09)	28 -14,29 (29,30)
Geografische Region				
Europa	37 28,83 (28,50)	21 30,16 (29,64)	21 15,87 (22,65)	21 -14,29 (32,61)
Rest der Welt	10 16,67 (17,57)	7 19,05 (17,82)	7 9,52 (16,27)	7 -9,52 (16,27)
USA	73 20,55 (24,61)	18 18,52 (20,52)	18 12,96 (16,72)	18 -5,56 (17,15)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 19,77 (25,61)	24 18,06 (19,61)	24 11,11 (18,82)	24 -6,94 (19,61)
Knoten ≥ 5 cm	60 26,11 (25,37)	21 31,75 (28,82)	21 17,46 (20,05)	21 -14,29 (30,86)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 19,32 (23,85)	28 19,05 (21,14)	28 13,10 (18,90)	28 -5,95 (22,32)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 27,45 (27,25)	18 31,48 (29,09)	18 14,81 (20,52)	18 -16,67 (28,58)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 25,16 (29,17)	49 22,45 (25,81)	49 21,77 (29,31)	49 -0,68 (30,04)
≥ 65 Jahre	67 20,90 (22,35)	66 20,71 (22,47)	66 20,71 (28,50)	66 0,00 (30,94)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geschlecht				
weiblich	46 21,01 (24,70)	43 18,60 (22,19)	43 24,81 (32,61)	43 6,20 (32,74)
männlich	74 23,87 (26,18)	72 23,15 (24,79)	72 18,98 (26,14)	72 -4,17 (28,49)
Geografische Region				
Europa	37 28,83 (28,50)	36 28,70 (28,90)	36 25,00 (35,97)	36 -3,70 (39,66)
Rest der Welt	10 16,67 (17,57)	10 16,67 (17,57)	10 13,33 (17,21)	10 -3,33 (18,92)
USA	73 20,55 (24,61)	69 18,36 (21,03)	69 20,29 (25,70)	69 1,93 (26,12)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 19,77 (25,61)	56 16,67 (21,08)	56 17,26 (26,20)	56 0,60 (29,47)
Knoten ≥ 5 cm	60 26,11 (25,37)	58 26,44 (25,56)	58 25,29 (30,79)	58 -1,15 (31,82)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 19,32 (23,85)	66 18,18 (22,02)	66 17,17 (24,97)	66 -1,01 (28,02)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 27,45 (27,25)	49 25,85 (25,70)	49 26,53 (32,62)	49 0,68 (33,67)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 33,96 (35,50)	16 27,08 (34,89)	16 16,67 (27,22)	16 -10,42 (26,44)
≥ 65 Jahre	67 28,86 (31,19)	30 24,44 (30,24)	30 18,89 (22,63)	30 -5,56 (26,38)
Geschlecht				
weiblich	46 35,51 (36,11)	18 31,48 (37,00)	18 24,07 (27,55)	18 -7,41 (26,95)
männlich	74 28,38 (31,06)	28 21,43 (27,54)	28 14,29 (21,14)	28 -7,14 (26,23)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geografische Region				
Europa	37 34,23 (35,56)	21 36,51 (37,87)	21 20,63 (26,82)	21 -15,87 (32,69)
Rest der Welt	10 23,33 (27,44)	7 19,05 (26,23)	7 23,81 (25,20)	7 4,76 (12,60)
USA	73 30,59 (32,75)	18 14,81 (20,52)	18 12,96 (20,26)	18 -1,85 (17,98)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 22,60 (30,60)	24 9,72 (15,48)	24 11,11 (16,05)	24 1,39 (18,33)
Knoten ≥ 5 cm	60 39,44 (33,89)	21 42,86 (36,73)	21 25,40 (29,64)	21 -17,46 (30,95)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 25,60 (30,86)	28 16,67 (24,85)	28 16,67 (21,28)	28 0,00 (18,14)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 38,56 (34,88)	18 38,89 (36,60)	18 20,37 (28,33)	18 -18,52 (32,78)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 33,96 (35,50)	49 32,65 (35,02)	49 28,57 (30,43)	49 -4,08 (26,90)
≥ 65 Jahre	67 28,86 (31,19)	66 28,79 (31,43)	66 24,75 (26,99)	66 -4,04 (23,76)
Geschlecht				
weiblich	46 35,51 (36,11)	43 34,88 (35,60)	43 29,46 (33,50)	43 -5,43 (27,15)
männlich	74 28,38 (31,06)	72 27,78 (31,15)	72 24,54 (25,02)	72 -3,24 (23,84)
Geografische Region				
Europa	37 34,23 (35,56)	36 34,26 (36,07)	36 26,85 (30,67)	36 -7,41 (29,93)
Rest der Welt	10 23,33 (27,44)	10 23,33 (27,44)	10 30,00 (24,60)	10 6,67 (14,05)
USA	73 30,59 (32,75)	69 29,47 (32,10)	69 25,60 (28,09)	69 -3,86 (23,25)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 22,60 (30,60)	56 20,83 (28,82)	56 19,05 (26,86)	56 -1,79 (22,40)
Knoten ≥ 5 cm	60 39,44 (33,89)	58 39,66 (34,46)	58 33,33 (28,61)	58 -6,32 (27,54)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 25,60 (30,86)	66 24,75 (29,99)	66 23,23 (25,47)	66 -1,52 (22,97)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 38,56 (34,88)	49 38,10 (35,36)	49 30,61 (31,80)	49 -7,48 (27,44)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 16,35 (25,00)	16 8,33 (25,82)	16 8,33 (19,25)	16 0,00 (12,17)
≥ 65 Jahre	67 14,43 (24,77)	30 8,89 (19,44)	30 10,00 (19,87)	30 1,11 (20,50)
Geschlecht				
weiblich	46 17,39 (26,98)	18 11,11 (22,87)	18 11,11 (22,87)	18 0,00 (19,80)
männlich	74 13,96 (23,41)	28 7,14 (21,00)	28 8,33 (17,27)	28 1,19 (16,93)
Geografische Region				
Europa	37 10,81 (26,12)	21 11,11 (26,53)	21 12,70 (22,30)	21 1,59 (22,30)
Rest der Welt	10 13,33 (23,31)	7 9,52 (16,27)	7 4,76 (12,60)	7 -4,76 (12,60)
USA	73 17,81 (24,27)	18 5,56 (17,15)	18 7,41 (18,28)	18 1,85 (13,87)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 10,17 (18,83)	24 1,39 (6,80)	24 4,17 (11,26)	24 2,78 (13,61)
Knoten ≥ 5 cm	60 20,56 (28,85)	21 17,46 (29,10)	21 15,87 (24,99)	21 -1,59 (22,30)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 11,59 (21,26)	28 0,00 (0,00)	28 4,76 (11,88)	28 4,76 (11,88)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 20,26 (28,35)	18 22,22 (30,25)	18 16,67 (26,20)	18 -5,56 (23,57)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 16,35 (25,00)	49 15,65 (24,63)	49 15,65 (25,55)	49 0,00 (29,66)
≥ 65 Jahre	67 14,43 (24,77)	66 14,14 (24,85)	66 16,16 (28,79)	66 2,02 (31,42)
Geschlecht				
weiblich	46 17,39 (26,98)	43 16,28 (26,60)	43 23,26 (32,96)	43 6,98 (36,05)
männlich	74 13,96 (23,41)	72 13,89 (23,57)	72 11,57 (22,49)	72 -2,31 (26,43)
Geografische Region				
Europa	37 10,81 (26,12)	36 10,19 (26,21)	36 22,22 (33,81)	36 12,04 (34,87)
Rest der Welt	10 13,33 (23,31)	10 13,33 (23,31)	10 6,67 (14,05)	10 -6,67 (26,29)
USA	73 17,81 (24,27)	69 17,39 (23,99)	69 14,01 (24,53)	69 -3,38 (27,50)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 10,17 (18,83)	56 8,93 (17,40)	56 11,90 (24,97)	56 2,98 (24,84)
Knoten ≥ 5 cm	60 20,56 (28,85)	58 20,69 (29,17)	58 20,11 (29,25)	58 -0,57 (35,59)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 11,59 (21,26)	66 11,11 (20,53)	66 11,62 (22,26)	66 0,51 (26,47)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 20,26 (28,35)	49 19,73 (28,80)	49 21,77 (32,31)	49 2,04 (35,62)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Verstopfung				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 17,61 (23,21)	16 6,25 (13,44)	16 6,25 (13,44)	16 0,00 (12,17)
≥ 65 Jahre	67 9,95 (21,72)	30 13,33 (27,12)	30 10,00 (17,83)	30 -3,33 (20,25)
Geschlecht				
weiblich	46 19,57 (27,73)	18 12,96 (28,33)	18 7,41 (18,28)	18 -5,56 (12,78)
männlich	74 9,46 (17,90)	28 9,52 (19,99)	28 9,52 (15,33)	28 0,00 (20,29)
Geografische Region				
Europa	37 10,81 (23,64)	21 14,29 (29,00)	21 7,94 (17,97)	21 -6,35 (13,41)
Rest der Welt	10 16,67 (23,57)	7 19,05 (26,23)	7 4,76 (12,60)	7 -14,29 (26,23)
USA	73 14,16 (22,17)	18 3,70 (10,78)	18 11,11 (16,17)	18 7,41 (14,26)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 16,38 (22,64)	24 13,89 (23,91)	24 12,50 (16,48)	24 -1,39 (23,01)
Knoten ≥ 5 cm	60 10,56 (22,54)	21 7,94 (23,34)	21 4,76 (15,94)	21 -3,17 (10,03)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 14,22 (23,26)	27 7,41 (16,88)	27 9,88 (15,51)	27 2,47 (15,81)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 12,18 (21,92)	19 15,79 (30,16)	19 7,02 (17,84)	19 -8,77 (18,73)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 17,61 (23,21)	49 15,65 (21,63)	49 15,65 (22,67)	49 0,00 (27,22)
≥ 65 Jahre	67 9,95 (21,72)	66 10,10 (21,85)	66 12,63 (20,06)	66 2,53 (25,02)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geschlecht				
weiblich	46 19,57 (27,73)	43 17,83 (26,58)	43 12,40 (19,28)	43 -5,43 (29,03)
männlich	74 9,46 (17,90)	72 9,26 (17,89)	72 14,81 (22,30)	72 5,56 (23,07)
Geografische Region				
Europa	37 10,81 (23,64)	36 11,11 (23,90)	36 11,11 (23,90)	36 0,00 (31,87)
Rest der Welt	10 16,67 (23,57)	10 16,67 (23,57)	10 6,67 (14,05)	10 -10,00 (16,10)
USA	73 14,16 (22,17)	69 12,56 (20,69)	69 16,43 (20,31)	69 3,86 (23,25)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 16,38 (22,64)	56 14,88 (21,00)	56 13,10 (19,78)	56 -1,79 (21,48)
Knoten ≥ 5 cm	60 10,56 (22,54)	58 10,34 (22,69)	58 14,94 (22,66)	58 4,60 (29,58)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 14,22 (23,26)	65 12,31 (21,71)	65 15,90 (22,90)	65 3,59 (27,08)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 12,18 (21,92)	50 12,67 (22,22)	50 11,33 (18,58)	50 -1,33 (24,24)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Diarrhö				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	52 13,46 (24,93)	16 16,67 (27,22)	16 14,58 (17,08)	16 -2,08 (33,26)
≥ 65 Jahre	67 12,44 (21,58)	30 10,00 (19,87)	30 18,89 (28,61)	30 8,89 (30,24)
Geschlecht				
weiblich	45 10,37 (17,15)	18 11,11 (19,80)	18 24,07 (33,93)	18 12,96 (32,62)
männlich	74 14,41 (25,93)	28 13,10 (24,58)	28 13,10 (16,58)	28 0,00 (30,09)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geografische Region				
Europa	36 13,89 (24,40)	21 15,87 (27,12)	21 22,22 (30,43)	21 6,35 (37,44)
Rest der Welt	10 16,67 (17,57)	7 14,29 (17,82)	7 9,52 (16,27)	7 -4,76 (12,60)
USA	73 11,87 (23,15)	18 7,41 (18,28)	18 14,81 (20,52)	18 7,41 (29,27)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 10,73 (21,83)	24 11,11 (21,23)	24 15,28 (24,04)	24 4,17 (26,58)
Knoten ≥ 5 cm	59 15,25 (24,23)	21 14,29 (24,88)	21 20,63 (26,82)	21 6,35 (37,44)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 8,82 (16,91)	27 9,88 (18,06)	27 13,58 (23,13)	27 3,70 (26,69)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 18,30 (28,53)	19 15,79 (28,04)	19 22,81 (27,34)	19 7,02 (37,81)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	52 13,46 (24,93)	48 13,19 (24,54)	48 25,00 (30,36)	48 11,81 (26,17)
≥ 65 Jahre	67 12,44 (21,58)	66 12,63 (21,69)	66 17,68 (21,26)	66 5,05 (26,31)
Geschlecht				
weiblich	45 10,37 (17,15)	42 11,11 (17,53)	42 23,81 (26,83)	42 12,70 (25,45)
männlich	74 14,41 (25,93)	72 13,89 (25,48)	72 18,98 (24,91)	72 5,09 (26,63)
Geografische Region				
Europa	36 13,89 (24,40)	35 14,29 (24,64)	35 18,10 (24,71)	35 3,81 (23,94)
Rest der Welt	10 16,67 (17,57)	10 16,67 (17,57)	10 20,00 (17,21)	10 3,33 (10,54)
USA	73 11,87 (23,15)	69 11,59 (22,74)	69 22,22 (27,22)	69 10,63 (28,86)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 10,73 (21,83)	56 10,12 (21,00)	56 16,07 (22,01)	56 5,95 (22,12)
Knoten ≥ 5 cm	59 15,25 (24,23)	57 15,79 (24,48)	57 25,73 (28,18)	57 9,94 (30,19)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 8,82 (16,91)	65 9,23 (17,19)	65 19,49 (24,22)	65 10,26 (23,51)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 18,30 (28,53)	49 17,69 (28,14)	49 22,45 (27,54)	49 4,76 (29,66)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Belastung				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 29,56 (33,11)	16 22,92 (29,11)	16 16,67 (24,34)	16 -6,25 (30,35)
≥ 65 Jahre	67 13,43 (20,97)	30 15,56 (22,71)	30 14,44 (22,63)	30 -1,11 (22,29)
Geschlecht				
weiblich	46 23,91 (29,53)	18 22,22 (22,87)	18 14,81 (26,13)	18 -7,41 (21,56)
männlich	74 18,47 (27,11)	28 15,48 (26,42)	28 15,48 (21,24)	28 0,00 (27,22)
Geografische Region				
Europa	37 18,92 (27,82)	21 14,29 (19,92)	21 11,11 (19,25)	21 -3,17 (20,83)
Rest der Welt	10 20,00 (28,11)	7 23,81 (31,71)	7 33,33 (38,49)	7 9,52 (16,27)
USA	73 21,46 (28,53)	18 20,37 (28,33)	18 12,96 (16,72)	18 -7,41 (31,43)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 15,25 (27,21)	24 13,89 (25,85)	24 11,11 (23,40)	24 -2,78 (27,66)
Knoten ≥ 5 cm	60 25,56 (28,37)	21 22,22 (24,34)	21 19,05 (22,54)	21 -3,17 (23,34)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 20,59 (26,41)	27 18,52 (26,69)	27 14,81 (25,04)	27 -3,70 (26,69)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 20,51 (30,36)	19 17,54 (23,22)	19 15,79 (20,39)	19 -1,75 (23,50)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 29,56 (33,11)	49 29,25 (32,37)	49 24,49 (31,75)	49 -4,76 (28,05)
≥ 65 Jahre	67 13,43 (20,97)	66 13,64 (21,06)	66 11,62 (23,01)	66 -2,02 (19,29)
Geschlecht				
weiblich	46 23,91 (29,53)	43 22,48 (27,91)	43 17,83 (27,55)	43 -4,65 (20,03)
männlich	74 18,47 (27,11)	72 18,98 (27,31)	72 16,67 (27,97)	72 -2,31 (25,22)
Geografische Region				
Europa	37 18,92 (27,82)	36 19,44 (28,03)	36 15,74 (24,54)	36 -3,70 (19,15)
Rest der Welt	10 20,00 (28,11)	10 20,00 (28,11)	10 20,00 (32,20)	10 0,00 (27,22)
USA	73 21,46 (28,53)	69 20,77 (27,48)	69 17,39 (28,93)	69 -3,38 (25,01)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 15,25 (27,21)	56 13,69 (25,25)	56 11,90 (24,97)	56 -1,79 (22,40)
Knoten ≥ 5 cm	60 25,56 (28,37)	58 26,44 (28,45)	58 21,84 (29,65)	58 -4,60 (24,54)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 20,59 (26,41)	65 19,49 (24,93)	65 15,38 (27,05)	65 -4,10 (24,66)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 20,51 (30,36)	50 21,33 (30,68)	50 19,33 (28,64)	50 -2,00 (21,73)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MW Mittelwert; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>				

Symptom „Erschöpfung“

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen Geschlecht nach 96 Wochen in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Symptom „Übelkeit und Erbrechen“

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen Alter, Geschlecht und geografische Region nach 96 Wochen und geografische Region zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Symptom „Schmerzen“

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen Alter und geografische Region nach 96 Wochen und Alter, Geschlecht, geografische Region, Lymphknotengröße zu Baseline und Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Symptom „Atemlosigkeit“

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen Geschlecht, geografische Region, Lymphknotengröße zu Baseline und

Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Symptom „Schlaflosigkeit“

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen geografische Region und Lymphknotengröße zu Baseline nach 96 Wochen und geografische Region zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Symptom „Appetitlosigkeit“

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen geografische Region, Lymphknotengröße zu Baseline und Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline nach 96 Wochen und Geschlecht, geografische Region und Lymphknotengröße zu Baseline zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Symptom „Verstopfung“

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen geografische Region und Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline nach 96 Wochen und Geschlecht, geografische Region und Lymphknotengröße zu Baseline und Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Symptom „Diarrhö“

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen Alter und geografische Region nach 96 Wochen in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Symptom „Finanzielle Belastung“

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen geografische Region nach 96 Wochen in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Tabelle 4-247: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Erschöpfung)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	23 (43,4)	13,4 [8,1; NB]
≥ 65 Jahre	68	32 (47,1)	16,2 [11,0; 38,4]
Geschlecht			
weiblich	47	32 (68,1)	9,4 [5,3; 13,4]
männlich	74	23 (31,1)	NB [15,5; NB]
Geografische Region			
Europa	38	22 (57,9)	9,4 [5,3; 38,4]
Rest der Welt	10	3 (30,0)	NB [0,7; NB]
USA	73	30 (41,1)	19,1 [10,9; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	60	29 (48,3)	13,7 [8,1; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	25 (41,7)	19,1 [12,3; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	28 (40,6)	16,2 [9,7; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	27 (51,9)	13,6 [8,1; 38,4]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten sich in keiner Subgruppe relevante Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Verschlechterung.

Tabelle 4-248: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Erschöpfung)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	31 (58,5)	8,2 [5,3; 13,5]
≥ 65 Jahre	68	44 (64,7)	8,1 [5,4; 10,9]
Geschlecht			
weiblich	47	27 (57,4)	8,1 [5,3; 16,6]
männlich	74	48 (64,9)	8,1 [5,4; 10,9]
Geografische Region			
Europa	38	25 (65,8)	5,3 [2,6; 13,2]
Rest der Welt	10	7 (70,0)	2,6 [2,5; NB]
USA	73	43 (58,9)	10,6 [5,6; 12,3]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	60	33 (55,0)	8,3 [5,4; 16,4]
Knoten ≥ 5 cm	60	42 (70,0)	8,1 [5,3; 10,9]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	37 (53,6)	11,1 [8,1; 16,4]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	38 (73,1)	5,4 [3,5; 8,1]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten sich in keiner Subgruppe relevante Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Verschlechterung.

Tabelle 4-249: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Übelkeit und Erbrechen)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	24 (45,3)	11,1 [8,6; NB]
≥ 65 Jahre	67	30 (44,8)	16,6 [10,9; 38,4]
Geschlecht			
weiblich	46	23 (50,0)	10,9 [8,3; 38,4]
männlich	74	31 (41,9)	16,6 [10,7; NB]
Geografische Region			
Europa	37	18 (48,6)	16,6 [8,1; 38,4]
Rest der Welt	10	4 (40,0)	NB [2,6; NB]
USA	73	32 (43,8)	10,9 [10,6; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	20 (33,9)	NB [13,7; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	33 (55,0)	10,9 [8,1; 38,4]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	31 (44,9)	13,9 [10,5; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	23 (45,1)	13,7 [10,9; 38,4]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten sich in keiner Subgruppe relevante Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Verschlechterung.

Tabelle 4-250: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Übelkeit und Erbrechen)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	12 (22,6)	NB [NB; NB]
≥ 65 Jahre	67	5 (7,5)	NB [NB; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	6 (13,0)	NB [NB; NB]
männlich	74	11 (14,9)	NB [NB; NB]
Geografische Region			
Europa	37	6 (16,2)	NB [NB; NB]
Rest der Welt	10	2 (20,0)	- [2,6; -]
USA	73	9 (12,3)	NB [NB; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	5 (8,5)	NB [NB; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	12 (20,0)	NB [NB; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	7 (10,1)	NB [NB; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	10 (19,6)	NB [NB; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten sich in keiner Subgruppe relevante Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Verbesserung.

Tabelle 4-251: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schmerzen)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	19 (35,8)	NB [10,6; NB]
≥ 65 Jahre	68	33 (48,5)	14,2 [5,4; 38,4]
Geschlecht			
weiblich	47	26 (55,3)	10,6 [5,3; 30,3]
männlich	74	26 (35,1)	NB [13,6; NB]
Geografische Region			
Europa	38	22 (57,9)	6,2 [5,3; NB]
Rest der Welt	10	5 (50,0)	13,7 [0,7; NB]
USA	73	25 (34,2)	30,3 [12,2; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	60	24 (40,0)	16,4 [10,9; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	27 (45,0)	15,9 [8,1; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	28 (40,6)	18,2 [11,1; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	24 (46,2)	10,9 [6,2; 38,4]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in den Subgruppen nur vereinzelt erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-252: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schmerzen)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	21 (39,6)	36,0 [5,4; NB]
≥ 65 Jahre	68	23 (33,8)	NB [10,9; NB]
Geschlecht			
weiblich	47	18 (38,3)	NB [8,1; NB]
männlich	74	26 (35,1)	36,0 [10,5; NB]
Geografische Region			
Europa	38	16 (42,1)	NB [8,1; NB]
Rest der Welt	10	3 (30,0)	36,0 [2,5; 36,0]
USA	73	25 (34,2)	NB [8,6; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	60	20 (33,3)	NB [10,5; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	24 (40,0)	36,0 [7,9; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	25 (36,2)	36,0 [10,5; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	19 (36,5)	NB [8,1; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verbesserung in den Subgruppen nur vereinzelt erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-253: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemlosigkeit)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	15 (28,3)	NB [19,2; NB]
≥ 65 Jahre	67	20 (29,9)	NB [24,6; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	19 (41,3)	24,6 [9,8; NB]
männlich	74	16 (21,6)	NB [NB; NB]
Geografische Region			
Europa	37	16 (43,2)	NB [8,6; NB]
Rest der Welt	10	2 (20,0)	NB [11,3; NB]
USA	73	17 (23,3)	NB [19,2; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	15 (25,4)	NB [24,6; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	20 (33,3)	NB [15,9; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	20 (29,0)	NB [19,4; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	15 (29,4)	NB [16,4; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in den Subgruppen nur vereinzelt erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-254: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Atemlosigkeit)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	22 (41,5)	NB [5,4; NB]
≥ 65 Jahre	67	23 (34,3)	NB [10,9; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	15 (32,6)	NB [10,9; NB]
männlich	74	30 (40,5)	NB [8,1; NB]
Geografische Region			
Europa	37	16 (43,2)	NB [2,7; NB]
Rest der Welt	10	5 (50,0)	5,3 [0,7; NB]
USA	73	24 (32,9)	NB [10,9; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	18 (30,5)	NB [10,9; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	27 (45,0)	20,1 [5,4; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	24 (34,8)	NB [10,9; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	21 (41,2)	13,6 [8,1; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verbesserung in den Subgruppen nur vereinzelt erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-255: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Schlaflosigkeit)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	20 (37,7)	19,6 [9,0; NB]
≥ 65 Jahre	67	23 (34,3)	33,1 [16,4; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	19 (41,3)	19,6 [10,6; NB]
männlich	74	24 (32,4)	33,1 [16,4; NB]
Geografische Region			
Europa	37	16 (43,2)	33,1 [13,2; NB]
Rest der Welt	10	5 (50,0)	19,4 [0,7; NB]
USA	73	22 (30,1)	NB [10,9; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	23 (39,0)	19,3 [10,9; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	20 (33,3)	33,1 [13,2; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	28 (40,6)	19,6 [10,9; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	15 (29,4)	NB [16,4; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten sich in den Subgruppen Alter, Geschlecht, geografische Region und Lymphknotengröße zu Baseline Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Verschlechterung. Aufgrund der geringen Fallzahl werden diese Unterschiede als nicht relevant betrachtet.

Tabelle 4-256: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Schlaflosigkeit)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	17 (32,1)	NB [10,6; NB]
≥ 65 Jahre	67	25 (37,3)	NB [10,5; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	15 (32,6)	NB [8,3; NB]
männlich	74	27 (36,5)	NB [10,6; NB]
Geografische Region			
Europa	37	13 (35,1)	NB [5,3; NB]
Rest der Welt	10	4 (40,0)	NB [2,6; NB]
USA	73	25 (34,2)	NB [10,6; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	16 (27,1)	NB [NB; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	26 (43,3)	16,5 [7,0; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	19 (27,5)	NB [NB; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	23 (45,1)	13,6 [5,4; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verbesserung in den Subgruppen nur vereinzelt erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-257: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Appetitlosigkeit)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	17 (32,1)	36,0 [16,6; NB]
≥ 65 Jahre	67	17 (25,4)	NB [23,4; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	17 (37,0)	NB [10,9; NB]
männlich	74	17 (23,0)	36,0 [23,4; NB]
Geografische Region			
Europa	37	18 (48,6)	16,7 [8,6; NB]
Rest der Welt	10	2 (20,0)	36,0 [16,6; 36,0]
USA	73	14 (19,2)	NB [23,4; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	17 (28,8)	NB [16,6; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	17 (28,3)	36,0 [21,9; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	19 (27,5)	36,0 [21,9; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	15 (29,4)	NB [16,6; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in den Subgruppen nur vereinzelt erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-258: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Appetitlosigkeit)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	15 (28,3)	NB [10,9; NB]
≥ 65 Jahre	67	18 (26,9)	NB [NB; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	12 (26,1)	NB [NB; NB]
männlich	74	21 (28,4)	NB [NB; NB]
Geografische Region			
Europa	37	6 (16,2)	NB [NB; NB]
Rest der Welt	10	3 (30,0)	NB [2,6; NB]
USA	73	24 (32,9)	NB [10,9; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	10 (16,9)	NB [NB; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	23 (38,3)	NB [8,6; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	13 (18,8)	NB [NB; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	20 (39,2)	NB [8,1; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verbesserung in den Subgruppen nicht erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-259: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Verstopfung)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	15 (28,3)	NB [15,9; NB]
≥ 65 Jahre	67	25 (37,3)	NB [11,3; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	14 (30,4)	NB [13,4; NB]
männlich	74	26 (35,1)	NB [15,9; NB]
Geografische Region			
Europa	37	12 (32,4)	NB [9,8; NB]
Rest der Welt	10	1 (10,0)	NB [0,7; NB]
USA	73	27 (37,0)	19,3 [11,3; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	15 (25,4)	NB [27,5; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	25 (41,7)	NB [9,8; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	24 (35,3)	NB [15,9; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	16 (30,8)	NB [13,4; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung nur in einer Subgruppe erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-260: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Verstopfung)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	15 (28,3)	NB [NB; NB]
≥ 65 Jahre	67	9 (13,4)	NB [NB; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	13 (28,3)	NB [NB; NB]
männlich	74	11 (14,9)	NB [NB; NB]
Geografische Region			
Europa	37	7 (18,9)	NB [NB; NB]
Rest der Welt	10	4 (40,0)	NB [2,6; NB]
USA	73	13 (17,8)	NB [NB; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	16 (27,1)	NB [NB; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	8 (13,3)	NB [NB; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	12 (17,6)	NB [NB; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	12 (23,1)	NB [NB; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in den Subgruppen nicht erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-261: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Diarrhö)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	52	28 (53,8)	12,3 [8,1; 19,5]
≥ 65 Jahre	67	31 (46,3)	16,4 [10,8; NB]
Geschlecht			
weiblich	45	26 (57,8)	13,6 [7,9; 21,9]
männlich	74	33 (44,6)	16,3 [8,3; NB]
Geografische Region			
Europa	36	21 (58,3)	16,3 [8,1; 21,9]
Rest der Welt	10	5 (50,0)	13,7 [2,5; NB]
USA	73	33 (45,2)	11,3 [8,2; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	27 (45,8)	16,3 [8,3; NB]
Knoten ≥ 5 cm	59	32 (54,2)	12,3 [8,1; 19,6]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	34 (50,0)	16,3 [8,3; 21,9]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	25 (49,0)	13,7 [8,1; 22,0]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden bezüglich der medianen Zeit bis zur Verschlechterung in den Subgruppen keine relevanten Unterschiede festgestellt.

Tabelle 4-262: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Diarrhö)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	52	9 (17,3)	NB [NB; NB]
≥ 65 Jahre	67	18 (26,9)	NB [NB; NB]
Geschlecht			
weiblich	45	9 (20,0)	NB [NB; NB]
männlich	74	18 (24,3)	NB [NB; NB]
Geografische Region			
Europa	36	10 (27,8)	NB [16,3; NB]
Rest der Welt	10	4 (40,0)	NB [2,6; NB]
USA	73	13 (17,8)	NB [NB; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	11 (18,6)	NB [NB; NB]
Knoten ≥ 5 cm	59	16 (27,1)	NB [18,3; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	12 (17,6)	NB [NB; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	15 (29,4)	NB [16,3; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verbesserung in den Subgruppen nicht erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-263: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Finanzielle Belastung)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	18 (34,0)	NB [10,9; NB]
≥ 65 Jahre	67	10 (14,9)	NB [NB; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	8 (17,4)	NB [NB; NB]
männlich	74	20 (27,0)	NB [21,9; NB]
Geografische Region			
Europa	37	10 (27,0)	NB [10,9; NB]
Rest der Welt	10	4 (40,0)	NB [2,6; NB]
USA	73	14 (19,2)	NB [NB; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	11 (18,6)	NB [NB; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	17 (28,3)	NB [19,2; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	15 (22,1)	NB [NB; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	13 (25,0)	NB [21,9; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in den Subgruppen nicht erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-264: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Finanzielle Belastung)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	16 (30,2)	NB [10,7; NB]
≥ 65 Jahre	67	16 (23,9)	NB [NB; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	13 (28,3)	NB [10,9; NB]
männlich	74	19 (25,7)	NB [NB; NB]
Geografische Region			
Europa	37	10 (27,0)	NB [NB; NB]
Rest der Welt	10	3 (30,0)	NB [2,6; NB]
USA	73	19 (26,0)	NB [NB; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	11 (18,6)	NB [NB; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	21 (35,0)	NB [10,9; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	18 (26,5)	NB [NB; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	14 (26,9)	NB [NB; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde die mediane Zeit bis zur Verbesserung in den Subgruppen nicht erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-265: Ergebnisse für EQ-5D-VAS für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Teilpopulation I				
Gepoolt (N=131)				
EQ-5D-VAS				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	39 63,64 (23,93)	16 70,75 (20,79)	16 83,94 (13,42)	16 13,19 (14,52)
≥ 65 Jahre	53 70,28 (19,42)	27 70,19 (18,78)	27 80,07 (14,61)	27 9,89 (17,44)
Geschlecht				
weiblich	38 65,39 (21,64)	18 73,06 (19,79)	18 80,83 (13,96)	18 7,78 (14,47)
männlich	54 68,93 (21,62)	25 68,48 (19,13)	25 82,00 (14,54)	25 13,52 (17,40)
Geografische Region				
Europa	39 66,33 (19,56)	21 67,48 (19,47)	21 77,48 (13,88)	21 10,00 (17,67)
Rest der Welt	10 61,00 (26,23)	7 65,00 (24,15)	7 78,57 (15,20)	7 13,57 (9,88)
USA	43 70,00 (22,31)	15 77,00 (15,90)	15 88,53 (12,01)	15 11,53 (17,47)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	47 72,77 (20,05)	23 75,00 (13,65)	23 81,96 (13,44)	23 6,96 (14,13)
Knoten ≥ 5 cm	44 61,30 (21,77)	19 63,79 (23,41)	19 80,26 (15,30)	19 16,47 (17,95)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	46 66,02 (23,40)	24 71,13 (18,04)	24 82,58 (11,33)	24 11,46 (16,45)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	46 68,91 (19,75)	19 69,47 (21,27)	19 80,16 (17,30)	19 10,68 (16,58)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	39 63,64 (23,93)	37 64,92 (23,80)	37 73,97 (22,29)	37 9,05 (23,69)
≥ 65 Jahre	53 70,28 (19,42)	52 70,29 (19,61)	52 76,52 (21,80)	52 6,23 (20,26)
Geschlecht				
weiblich	38 65,39 (21,64)	35 66,71 (21,52)	35 73,43 (25,37)	35 6,71 (25,50)
männlich	54 68,93 (21,62)	54 68,93 (21,62)	54 76,78 (19,50)	54 7,85 (19,02)
Geografische Region				
Europa	39 66,33 (19,56)	38 66,24 (19,82)	38 70,61 (26,28)	38 4,37 (24,19)
Rest der Welt	10 61,00 (26,23)	10 61,00 (26,23)	10 73,50 (15,10)	10 12,50 (18,75)
USA	43 70,00 (22,31)	41 71,46 (21,69)	41 80,44 (17,82)	41 8,98 (19,87)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	47 72,77 (20,05)	45 74,22 (19,10)	45 80,91 (16,74)	45 6,69 (16,43)
Knoten ≥ 5 cm	44 61,30 (21,77)	43 61,09 (21,99)	43 69,30 (25,16)	43 8,21 (26,45)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	46 66,02 (23,40)	44 67,20 (23,14)	44 75,20 (18,81)	44 8,00 (22,57)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	46 68,91 (19,75)	45 68,89 (19,97)	45 75,71 (24,79)	45 6,82 (20,99)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben</p> <p>EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MW Mittelwert; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>				

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen in dieselbe Richtung.

Tabelle 4-266: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	39	13 (33,3)	NB [11,8; NB]
≥ 65 Jahre	53	17 (32,1)	NB [11,0; NB]
Geschlecht			
weiblich	38	17 (44,7)	12,3 [8,1; NB]
männlich	54	13 (24,1)	NB [NB; NB]
Geografische Region			
Europa	39	17 (43,6)	16,3 [8,1; NB]
Rest der Welt	10	1 (10,0)	NB [2,9; NB]
USA	43	12 (27,9)	NB [11,8; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	47	14 (29,8)	NB [19,2; NB]
Knoten ≥ 5 cm	44	15 (34,1)	NB [11,8; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	46	15 (32,6)	NB [10,9; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	46	15 (32,6)	NB [12,3; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde in den Subgruppen die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte nur vereinzelt erreicht, was eine Interpretation der Ergebnisse nicht zulässt.

Tabelle 4-267: Ergebnisse für EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EQ-5D-VAS Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	39	25 (64,1)	7,8 [4,2; 8,2]
≥ 65 Jahre	53	33 (62,3)	5,4 [5,3; 11,1]
Geschlecht			
weiblich	38	22 (57,9)	7,9 [5,3; 16,7]
männlich	54	36 (66,7)	5,6 [5,3; 8,2]
Geografische Region			
Europa	39	27 (69,2)	5,3 [2,6; 8,1]
Rest der Welt	10	8 (80,0)	2,6 [1,0; 5,3]
USA	43	23 (53,5)	8,2 [5,6; 21,9]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	47	29 (61,7)	8,1 [5,3; 11,1]
Knoten ≥ 5 cm	44	29 (65,9)	5,4 [2,6; 8,1]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	46	30 (65,2)	8,1 [5,3; 8,2]
$\geq 25 \times 10^9/l$	46	28 (60,9)	5,4 [5,3; 21,9]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden in den Subgruppen für die mediane Zeit bis zur Verbesserung um 7 Punkte keine relevanten Unterschiede festgestellt.

Tabelle 4-268: Ergebnisse für MDASI für Teilpopulation I (Studie M13-982) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Teilpopulation I				
M13-982 (N=73)^c				
MDASI Symptom-Schweregrad				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	30 1,56 (1,74)	16 1,29 (1,61)	16 0,69 (0,83)	16 -0,60 (1,46)
≥ 65 Jahre	38 1,38 (1,32)	19 1,66 (1,49)	19 1,14 (1,53)	19 -0,53 (1,22)
Geschlecht				
weiblich	30 1,46 (1,71)	16 1,23 (1,49)	16 1,11 (1,59)	16 -0,13 (1,14)
männlich	38 1,46 (1,36)	19 1,71 (1,58)	19 0,79 (0,92)	19 -0,93 (1,37)
Geografische Region				
Europa	39 1,70 (1,62)	21 1,90 (1,78)	21 1,22 (1,44)	21 -0,68 (1,60)
Rest der Welt	10 1,23 (1,26)	7 1,01 (0,97)	7 0,85 (1,04)	7 -0,16 (0,83)
USA	19 1,09 (1,38)	7 0,75 (0,61)	7 0,14 (0,12)	7 -0,60 (0,60)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	33 1,15 (1,22)	18 1,34 (1,52)	18 0,81 (1,31)	18 -0,53 (0,65)
Knoten ≥ 5 cm	35 1,75 (1,71)	17 1,65 (1,59)	17 1,06 (1,24)	17 -0,59 (1,80)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /L	34 1,24 (1,31)	20 0,98 (0,84)	20 0,55 (0,55)	20 -0,43 (0,63)
≥ 25 × 10 ⁹ /L	34 1,67 (1,69)	15 2,18 (1,97)	15 1,44 (1,73)	15 -0,74 (1,90)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	30 1,56 (1,74)	30 1,56 (1,74)	30 1,42 (1,62)	30 -0,14 (1,43)
≥ 65 Jahre	38 1,38 (1,32)	37 1,40 (1,34)	37 1,50 (1,51)	37 0,10 (1,26)
Geschlecht				
weiblich	30 1,46 (1,71)	29 1,48 (1,74)	29 1,43 (1,70)	29 -0,05 (1,21)
männlich	38 1,46 (1,36)	38 1,46 (1,36)	38 1,48 (1,44)	38 0,02 (1,44)
Geografische Region				
Europa	39 1,70 (1,62)	38 1,72 (1,64)	38 1,60 (1,67)	38 -0,11 (1,35)
Rest der Welt	10 1,23 (1,26)	10 1,23 (1,26)	10 1,25 (1,15)	10 0,02 (0,75)
USA	19 1,09 (1,38)	19 1,09 (1,38)	19 1,28 (1,52)	19 0,19 (1,55)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	33 1,15 (1,22)	33 1,15 (1,22)	33 1,18 (1,45)	33 0,02 (1,11)
Knoten ≥ 5 cm	35 1,75 (1,71)	34 1,77 (1,73)	34 1,74 (1,61)	34 -0,04 (1,54)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /L	34 1,24 (1,31)	34 1,24 (1,31)	34 1,37 (1,46)	34 0,12 (1,40)
≥ 25 × 10 ⁹ /L	34 1,67 (1,69)	33 1,70 (1,71)	33 1,56 (1,65)	33 -0,14 (1,27)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Teilpopulation I				
M13-982 (N=73) ^c				
MDASI Symptom-Beeinträchtigung				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	30 2,45 (2,81)	16 2,22 (2,75)	16 0,64 (1,12)	16 -1,58 (2,26)
≥ 65 Jahre	39 1,88 (2,17)	20 2,38 (2,46)	20 1,48 (2,11)	20 -0,89 (1,89)
Geschlecht				
weiblich	31 1,83 (2,25)	17 1,48 (1,82)	17 1,18 (2,17)	17 -0,30 (1,15)
männlich	38 2,37 (2,63)	19 3,04 (2,93)	19 1,04 (1,37)	19 -2,00 (2,38)
Geografische Region				
Europa	40 2,37 (2,37)	22 2,67 (2,48)	22 1,48 (2,00)	22 -1,19 (2,29)
Rest der Welt	10 2,55 (3,29)	7 2,74 (3,51)	7 1,02 (1,52)	7 -1,71 (2,26)
USA	19 1,39 (2,13)	7 0,74 (0,91)	7 0,02 (0,06)	7 -0,71 (0,92)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	34 1,51 (1,91)	19 1,81 (2,24)	19 0,96 (1,72)	19 -0,84 (1,75)
Knoten ≥ 5 cm	35 2,73 (2,80)	17 2,86 (2,83)	17 1,26 (1,86)	17 -1,60 (2,35)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /L	34 1,99 (2,18)	20 1,48 (1,49)	20 0,65 (0,84)	20 -0,83 (1,37)
≥ 25 × 10 ⁹ /L	35 2,27 (2,74)	16 3,33 (3,23)	16 1,68 (2,40)	16 -1,66 (2,68)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	30 2,45 (2,81)	30 2,45 (2,81)	30 1,61 (2,55)	30 -0,84 (2,80)
≥ 65 Jahre	39 1,88 (2,17)	38 1,91 (2,19)	38 2,15 (2,51)	38 0,24 (2,61)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geschlecht				
weiblich	31 1,83 (2,25)	30 1,87 (2,28)	30 1,80 (2,66)	30 -0,07 (2,53)
männlich	38 2,37 (2,63)	38 2,37 (2,63)	38 2,00 (2,44)	38 -0,36 (2,91)
Geografische Region				
Europa	40 2,37 (2,37)	39 2,42 (2,39)	39 2,11 (2,57)	39 -0,31 (2,23)
Rest der Welt	10 2,55 (3,29)	10 2,55 (3,29)	10 1,35 (1,53)	10 -1,20 (2,66)
USA	19 1,39 (2,13)	19 1,39 (2,13)	19 1,82 (2,89)	19 0,43 (3,56)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	34 1,51 (1,91)	34 1,51 (1,91)	34 1,48 (2,33)	34 -0,03 (2,60)
Knoten ≥ 5 cm	35 2,73 (2,80)	34 2,79 (2,82)	34 2,35 (2,66)	34 -0,44 (2,88)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /L	34 1,99 (2,18)	34 1,99 (2,18)	34 1,66 (2,50)	34 -0,33 (2,90)
≥ 25 × 10 ⁹ /L	35 2,27 (2,74)	34 2,31 (2,77)	34 2,17 (2,55)	34 -0,14 (2,58)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben c: Ein Poolen der Ergebnisse war nicht möglich, da der Endpunkt nur in einer Studie erhoben wurde</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MW Mittelwert; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>				

Symptom-Schweregrad**M13-982**

Für die Studie M13-982 zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen Alter, Geschlecht, geografische Region, Lymphknotengröße zu Baseline und

Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Aufgrund der geringen Differenz und der kleinen Fallzahl werden diese Unterschiede nicht als relevant eingestuft.

Symptom-Beeinträchtigung

M13-982

Für die Studie M13-982 zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen Alter und geografische Region zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Aufgrund der geringen Differenz und der kleinen Fallzahl werden diese Unterschiede nicht als relevant eingestuft.

Tabelle 4-269: Ergebnisse für MDASI Zeit bis zur Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I (Studie M13-982) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)			
M13-982 (N=73)^a			
Alter			
< 65 Jahre	30	7 (23,3)	NB [24,8; NB]
≥ 65 Jahre	38	12 (31,6)	38,4 [13,6; NB]
Geschlecht			
weiblich	30	10 (33,3)	38,4 [12,3; NB]
männlich	38	9 (23,7)	NB [24,8; NB]
Geografische Region			
Europa	39	12 (30,8)	38,4 [16,6; NB]
Rest der Welt	10	2 (20,0)	NB [5,3; NB]
USA	19	5 (26,3)	NB [5,8; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	33	5 (15,2)	NB [NB; NB]
Knoten ≥ 5 cm	35	14 (40,0)	38,4 [8,6; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	34	10 (29,4)	NB [10,9; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	34	9 (26,5)	38,4 [16,6; 38,4]

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verschlechterung (0,98 Punkte)			
M13-982 (N=73)^a			
Alter			
< 65 Jahre	30	10 (33,3)	35,5 [9,4; NB]
≥ 65 Jahre	39	18 (46,2)	14,3 [5,3; NB]
Geschlecht			
weiblich	31	16 (51,6)	10,9 [5,4; NB]
männlich	38	12 (31,6)	NB [14,3; NB]
Geografische Region			
Europa	40	18 (45,0)	35,5 [8,6; NB]
Rest der Welt	10	2 (20,0)	NB [2,9; NB]
USA	19	8 (42,1)	NB [3,2; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	34	12 (35,3)	NB [5,3; NB]
Knoten ≥ 5 cm	35	16 (45,7)	35,5 [8,1; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< 25 × 10 ⁹ /l	34	13 (38,2)	35,5 [5,8; NB]
≥ 25 × 10 ⁹ /l	35	15 (42,9)	38,4 [8,1; 38,4]
Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).			
a: Ein Poolen der Ergebnisse war nicht möglich, da der Endpunkt nur in einer Studie erhoben wurde			
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; NB: nicht berechenbar			

M13-982

Für die Studie M13-982 wurden beim Endpunkt MDASI Symptom-Beeinträchtigung für die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 0,98 Punkte Unterschiede in der Subgruppe Alter festgestellt. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde dieser Unterschied nicht als relevant eingestuft.

Tabelle 4-270: Ergebnisse für MDASI Zeit bis zur Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 0,98$ Punkte) für Teilpopulation I (Studie M13-982) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
MDASI Symptom-Schweregrad Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)			
M13-982 (N=73)^a			
Alter			
< 65 Jahre	30	8 (26,7)	NB [NB; NB]
≥ 65 Jahre	38	11 (28,9)	NB [10,9; NB]
Geschlecht			
weiblich	30	6 (20,0)	NB [NB; NB]
männlich	38	13 (34,2)	NB [2,7; NB]
Geografische Region			
Europa	39	11 (28,2)	NB [NB; NB]
Rest der Welt	10	4 (40,0)	NB [2,6; NB]
USA	19	4 (21,1)	NB [10,9; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	33	8 (24,2)	NB [10,9; NB]
Knoten ≥ 5 cm	35	11 (31,4)	NB [5,3; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	34	7 (20,6)	NB [NB; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	34	12 (35,3)	NB [5,3; NB]
MDASI Symptom-Beeinträchtigung Zeit bis zur Verbesserung (0,98 Punkte)			
M13-982 (N=73)^a			
Alter			
< 65 Jahre	30	14 (46,7)	NB [2,6; NB]
≥ 65 Jahre	39	14 (35,9)	NB [5,4; NB]
Geschlecht			
weiblich	31	9 (29,0)	NB [10,9; NB]
männlich	38	19 (50,0)	5,4 [2,6; NB]

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Geografische Region			
Europa	40	18 (45,0)	NB [2,7; NB]
Rest der Welt	10	4 (40,0)	NB [2,6; NB]
USA	19	6 (31,6)	NB [5,3; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	34	11 (32,4)	NB [8,1; NB]
Knoten ≥ 5 cm	35	17 (48,6)	9,8 [2,6; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< 25 × 10 ⁹ /l	34	15 (44,1)	NB [2,8; NB]
≥ 25 × 10 ⁹ /l	35	13 (37,1)	NB [5,3; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>a: Ein Poolen der Ergebnisse war nicht möglich, da der Endpunkt nur in einer Studie erhoben wurde</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; NB: nicht berechenbar</p>			

M13-982

Für die Studie M13-982 wurde in den Subgruppen die mediane Zeit bis zur Verbesserung um 0,98 Punkte nur vereinzelt erreicht. Dadurch war eine Interpretation der Ergebnisse nicht möglich.

4.3.2.3.2.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-271: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlmphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus) (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus) (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (körperliche Funktion) (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (körperliche Funktion) (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (kognitive Funktion) (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (kognitive Funktion) (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (emotionale Funktion) (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (emotionale Funktion) (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (soziale Funktion) (MW – Woche 96)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 (soziale Funktion) (MW – finale Visite)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-

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

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlmphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte)											
gepoolt	•	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-
<ul style="list-style-type: none"> • Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. - Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MW: Mittelwert; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53</p>											

Tabelle 4-272: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Teilpopulation I				
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsszustand				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	52 56,25 (28,91)	15 63,89 (29,15)	15 77,78 (19,33)	15 13,89 (16,57)
≥ 65 Jahre	65 63,33 (22,62)	30 65,83 (17,69)	30 65,28 (23,68)	30 -0,56 (23,26)
Geschlecht				
weiblich	45 59,63 (20,64)	18 67,13 (17,50)	18 63,43 (25,91)	18 -3,70 (24,29)
männlich	72 60,53 (28,59)	27 63,89 (24,57)	27 73,46 (20,15)	27 9,57 (19,30)
Geografische Region				
Europa	34 57,35 (20,39)	20 57,50 (19,29)	20 59,58 (19,17)	20 2,08 (20,21)
Rest der Welt	10 55,83 (31,68)	7 55,95 (30,32)	7 76,19 (23,78)	7 20,24 (17,25)
USA	73 62,10 (27,22)	18 77,31 (15,34)	18 77,78 (23,22)	18 0,46 (24,16)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	58 67,53 (22,55)	23 69,57 (17,52)	23 75,00 (17,59)	23 5,43 (18,05)
Knoten ≥ 5 cm	58 52,44 (26,72)	21 59,52 (25,32)	21 65,87 (24,99)	21 6,35 (21,55)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	67 61,69 (25,71)	26 68,91 (16,25)	26 73,40 (14,15)	26 4,49 (17,99)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	50 58,17 (25,89)	19 60,09 (27,44)	19 64,04 (30,81)	19 3,95 (27,41)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	52 56,25 (28,91)	48 57,29 (28,69)	48 60,42 (26,99)	48 3,13 (24,04)
≥ 65 Jahre	65 63,33 (22,62)	65 63,33 (22,62)	65 63,21 (24,82)	65 -0,13 (24,45)
Geschlecht				
weiblich	45 59,63 (20,64)	43 60,85 (20,29)	43 57,36 (27,95)	43 -3,49 (28,30)
männlich	72 60,53 (28,59)	70 60,71 (28,27)	70 64,88 (23,95)	70 4,17 (21,03)
Geografische Region				
Europa	34 57,35 (20,39)	34 57,35 (20,39)	34 59,07 (25,57)	34 1,72 (22,26)
Rest der Welt	10 55,83 (31,68)	10 55,83 (31,68)	10 68,33 (23,17)	10 12,50 (29,20)
USA	73 62,10 (27,22)	69 63,16 (26,75)	69 62,56 (26,22)	69 -0,60 (24,31)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	58 67,53 (22,55)	55 69,70 (20,99)	55 67,88 (24,29)	55 -1,82 (22,03)
Knoten ≥ 5 cm	58 52,44 (26,72)	57 51,75 (26,43)	57 57,16 (25,61)	57 5,41 (24,42)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	67 61,69 (25,71)	64 62,11 (25,54)	64 66,02 (24,41)	64 3,91 (23,10)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	50 58,17 (25,89)	49 59,01 (25,45)	49 56,80 (26,61)	49 -2,21 (25,45)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 76,73 (23,01)	16 86,67 (20,37)	16 94,17 (8,73)	16 7,50 (18,36)
≥ 65 Jahre	67 79,50 (18,76)	30 77,78 (18,22)	30 83,56 (15,73)	30 5,78 (14,30)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geschlecht				
weiblich	46 75,94 (22,81)	18 82,59 (21,59)	18 87,41 (17,40)	18 4,81 (13,87)
männlich	74 79,73 (19,29)	28 79,76 (17,91)	28 87,14 (12,69)	28 7,38 (16,86)
Geografische Region				
Europa	37 70,81 (20,99)	21 72,38 (22,04)	21 84,76 (15,66)	21 12,38 (18,29)
Rest der Welt	10 85,33 (13,26)	7 86,67 (12,77)	7 90,48 (10,08)	7 3,81 (10,79)
USA	73 81,10 (20,55)	18 88,52 (13,68)	18 88,89 (14,82)	18 0,37 (11,31)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 82,60 (16,47)	24 83,06 (15,48)	24 88,33 (12,47)	24 5,28 (12,89)
Knoten ≥ 5 cm	60 73,67 (23,43)	21 77,46 (22,85)	21 85,40 (16,82)	21 7,94 (18,81)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 82,71 (16,93)	28 85,00 (13,89)	28 89,76 (11,40)	28 4,76 (13,92)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 72,29 (23,79)	18 74,44 (24,55)	18 83,33 (18,04)	18 8,89 (18,15)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 76,73 (23,01)	49 78,50 (22,41)	49 79,46 (24,94)	49 0,95 (23,33)
≥ 65 Jahre	67 79,50 (18,76)	66 79,29 (18,82)	66 76,04 (25,92)	66 -3,26 (18,79)
Geschlecht				
weiblich	46 75,94 (22,81)	43 77,05 (22,32)	43 72,60 (29,63)	43 -4,46 (24,71)
männlich	74 79,73 (19,29)	72 80,09 (19,14)	72 80,42 (22,31)	72 0,32 (18,13)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geografische Region				
Europa	37 70,81 (20,99)	36 70,19 (20,93)	36 70,65 (30,60)	36 0,46 (28,11)
Rest der Welt	10 85,33 (13,26)	10 85,33 (13,26)	10 90,67 (11,42)	10 5,33 (9,32)
USA	73 81,10 (20,55)	69 82,61 (19,61)	69 79,15 (23,10)	69 -3,45 (17,27)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 82,60 (16,47)	56 84,64 (14,21)	56 82,83 (21,66)	56 -1,82 (18,14)
Knoten ≥ 5 cm	60 73,67 (23,43)	58 73,10 (23,63)	58 71,95 (27,83)	58 -1,15 (23,50)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 82,71 (16,93)	66 83,84 (15,82)	66 82,22 (21,19)	66 -1,62 (19,04)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 72,29 (23,79)	49 72,38 (23,80)	49 71,12 (29,30)	49 -1,26 (23,28)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 63,84 (34,86)	16 76,04 (33,32)	16 85,42 (18,13)	16 9,38 (28,52)
≥ 65 Jahre	67 76,37 (27,55)	30 78,89 (24,73)	30 82,22 (24,73)	30 3,33 (26,77)
Geschlecht				
weiblich	46 69,93 (33,08)	18 84,26 (24,57)	18 85,19 (21,30)	18 0,93 (21,75)
männlich	74 71,40 (30,66)	28 73,81 (29,20)	28 82,14 (23,54)	28 8,33 (30,26)
Geografische Region				
Europa	37 62,61 (30,78)	21 65,87 (30,04)	21 75,40 (25,07)	21 9,52 (32,73)
Rest der Welt	10 73,33 (31,62)	7 76,19 (33,13)	7 85,71 (17,82)	7 9,52 (18,90)
USA	73 74,66 (31,44)	18 92,59 (13,06)	18 91,67 (18,30)	18 -0,93 (22,49)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 77,97 (27,06)	24 84,72 (23,53)	24 87,50 (22,12)	24 2,78 (26,31)
Knoten ≥ 5 cm	60 63,33 (34,00)	21 69,05 (30,41)	21 77,78 (22,57)	21 8,73 (29,16)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 75,12 (29,79)	28 83,33 (22,68)	28 84,52 (24,40)	28 1,19 (26,42)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 65,03 (33,04)	18 69,44 (32,96)	18 81,48 (19,71)	18 12,04 (27,89)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 63,84 (34,86)	49 65,99 (33,67)	49 72,79 (27,57)	49 6,80 (34,18)
≥ 65 Jahre	67 76,37 (27,55)	66 76,01 (27,60)	66 73,99 (34,73)	66 -2,02 (26,72)
Geschlecht				
weiblich	46 69,93 (33,08)	43 71,71 (31,61)	43 70,16 (34,23)	43 -1,55 (29,73)
männlich	74 71,40 (30,66)	72 71,76 (30,21)	72 75,46 (30,25)	72 3,70 (30,67)
Geografische Region				
Europa	37 62,61 (30,78)	36 61,57 (30,56)	36 67,59 (33,32)	36 6,02 (37,62)
Rest der Welt	10 73,33 (31,62)	10 73,33 (31,62)	10 85,00 (16,57)	10 11,67 (17,66)
USA	73 74,66 (31,44)	69 76,81 (29,60)	69 74,88 (32,29)	69 -1,93 (27,05)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 77,97 (27,06)	56 81,25 (23,37)	56 78,57 (29,42)	56 -2,68 (27,48)
Knoten ≥ 5 cm	60 63,33 (34,00)	58 62,07 (33,88)	58 68,10 (33,37)	58 6,03 (32,70)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	69 75,12 (29,79)	66 76,52 (28,34)	66 77,53 (28,72)	66 1,01 (29,22)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51 65,03 (33,04)	49 65,31 (32,60)	49 68,03 (35,00)	49 2,72 (31,98)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 79,87 (24,97)	16 87,50 (21,52)	16 89,58 (21,84)	16 2,08 (10,32)
≥ 65 Jahre	67 84,58 (21,96)	30 87,22 (13,62)	30 82,78 (17,22)	30 -4,44 (17,47)
Geschlecht				
weiblich	46 80,43 (24,67)	18 88,89 (12,78)	18 85,19 (19,71)	18 -3,70 (13,47)
männlich	74 83,78 (22,58)	28 86,31 (18,73)	28 85,12 (18,89)	28 -1,19 (16,93)
Geografische Region				
Europa	37 84,23 (22,55)	21 84,92 (20,35)	21 83,33 (22,97)	21 -1,59 (12,81)
Rest der Welt	10 86,67 (20,49)	7 90,48 (18,90)	7 90,48 (13,11)	7 0,00 (25,46)
USA	73 81,05 (24,27)	18 88,89 (9,90)	18 85,19 (16,06)	18 -3,70 (14,64)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 83,90 (20,98)	24 86,81 (13,88)	24 85,42 (17,25)	24 -1,39 (16,97)
Knoten ≥ 5 cm	60 81,11 (25,76)	21 88,10 (19,82)	21 84,92 (21,67)	21 -3,17 (14,55)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 83,33 (22,67)	27 90,12 (10,60)	27 88,27 (13,72)	27 -1,85 (11,63)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 81,41 (24,40)	19 83,33 (22,22)	19 80,70 (24,38)	19 -2,63 (20,23)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 79,87 (24,97)	49 81,97 (23,03)	49 79,25 (26,90)	49 -2,72 (25,99)
≥ 65 Jahre	67 84,58 (21,96)	66 84,34 (22,05)	66 80,30 (22,82)	66 -4,04 (16,03)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geschlecht				
weiblich	46 80,43 (24,67)	43 81,78 (23,24)	43 81,78 (25,67)	43 0,00 (24,67)
männlich	74 83,78 (22,58)	72 84,26 (22,01)	72 78,70 (23,94)	72 -5,56 (17,91)
Geografische Region				
Europa	37 84,23 (22,55)	36 83,80 (22,71)	36 76,39 (25,63)	36 -7,41 (23,38)
Rest der Welt	10 86,67 (20,49)	10 86,67 (20,49)	10 91,67 (14,16)	10 5,00 (13,72)
USA	73 81,05 (24,27)	69 82,61 (22,77)	69 79,95 (24,85)	69 -2,66 (19,93)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 83,90 (20,98)	56 86,31 (18,01)	56 85,12 (20,52)	56 -1,19 (16,47)
Knoten ≥ 5 cm	60 81,11 (25,76)	58 80,46 (25,96)	58 74,71 (27,26)	58 -5,75 (24,29)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 83,33 (22,67)	65 84,36 (21,42)	65 83,08 (21,95)	65 -1,28 (19,16)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 81,41 (24,40)	50 82,00 (23,77)	50 75,67 (27,19)	50 -6,33 (22,56)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 72,69 (24,43)	16 71,35 (27,38)	16 85,94 (15,13)	16 14,58 (26,61)
≥ 65 Jahre	67 81,80 (19,67)	30 81,39 (19,41)	30 81,67 (19,50)	30 0,28 (14,10)
Geschlecht				
weiblich	46 76,57 (20,81)	18 77,31 (20,77)	18 81,02 (19,97)	18 3,70 (14,64)
männlich	74 78,53 (23,24)	28 78,27 (24,25)	28 84,52 (16,93)	28 6,25 (23,42)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Geografische Region				
Europa	37 72,97 (24,09)	21 71,43 (27,08)	21 77,38 (22,69)	21 5,95 (24,60)
Rest der Welt	10 72,50 (21,53)	7 73,81 (25,20)	7 83,33 (6,80)	7 9,52 (21,21)
USA	73 80,94 (21,12)	18 87,04 (11,51)	18 89,81 (12,31)	18 2,78 (14,29)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 83,66 (17,62)	24 85,07 (17,02)	24 85,07 (19,81)	24 0,00 (15,15)
Knoten ≥ 5 cm	60 71,90 (25,00)	21 69,44 (26,26)	21 80,56 (16,32)	21 11,11 (24,34)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 83,01 (17,82)	27 86,11 (15,16)	27 86,73 (13,13)	27 0,62 (14,23)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 70,94 (25,62)	19 66,23 (26,71)	19 78,07 (22,77)	19 11,84 (25,66)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 72,69 (24,43)	49 73,36 (25,01)	49 72,79 (27,04)	49 -0,57 (22,62)
≥ 65 Jahre	67 81,80 (19,67)	66 82,03 (19,73)	66 79,76 (21,78)	66 -2,27 (16,85)
Geschlecht				
weiblich	46 76,57 (20,81)	43 77,84 (20,70)	43 78,62 (20,59)	43 0,78 (17,17)
männlich	74 78,53 (23,24)	72 78,63 (23,56)	72 75,69 (26,34)	72 -2,93 (20,67)
Geografische Region				
Europa	37 72,97 (24,09)	36 73,15 (24,41)	36 69,83 (24,86)	36 -3,32 (20,85)
Rest der Welt	10 72,50 (21,53)	10 72,50 (21,53)	10 77,50 (24,55)	10 5,00 (26,99)
USA	73 80,94 (21,12)	69 81,88 (21,08)	69 80,31 (23,53)	69 -1,57 (17,48)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 83,66 (17,62)	56 84,87 (16,95)	56 84,38 (20,23)	56 -0,50 (17,94)
Knoten ≥ 5 cm	60 71,90 (25,00)	58 71,93 (25,42)	58 69,20 (25,82)	58 -2,73 (21,00)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 83,01 (17,82)	65 84,02 (17,31)	65 79,74 (21,95)	65 -4,27 (17,33)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 70,94 (25,62)	50 70,94 (26,12)	50 72,94 (26,79)	50 2,00 (21,55)
Gepoolt (N=131)				
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion				
Woche 96				
Alter				
< 65 Jahre	53 66,67 (32,19)	16 72,92 (35,42)	16 88,54 (17,97)	16 15,63 (22,33)
≥ 65 Jahre	67 75,62 (27,11)	30 72,22 (28,48)	30 85,56 (20,87)	30 13,33 (25,30)
Geschlecht				
weiblich	46 68,84 (29,52)	18 70,37 (30,55)	18 87,96 (22,00)	18 17,59 (27,10)
männlich	74 73,42 (29,83)	28 73,81 (31,24)	28 85,71 (18,54)	28 11,90 (22,16)
Geografische Region				
Europa	37 68,02 (29,76)	21 65,08 (31,14)	21 77,78 (22,57)	21 12,70 (25,77)
Rest der Welt	10 68,33 (41,16)	7 71,43 (43,79)	7 85,71 (20,25)	7 14,29 (26,23)
USA	73 73,97 (28,05)	18 81,48 (22,79)	18 97,22 (8,57)	18 15,74 (22,49)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 78,81 (26,41)	24 79,86 (26,46)	24 88,89 (21,23)	24 9,03 (21,97)
Knoten ≥ 5 cm	60 64,72 (31,46)	21 64,29 (34,27)	21 83,33 (18,26)	21 19,05 (25,97)

Relevante Patientenpopulation Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 75,00 (27,24)	27 81,48 (23,72)	27 91,98 (14,15)	27 10,49 (21,26)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 67,31 (32,33)	19 59,65 (35,27)	19 78,95 (24,12)	19 19,30 (27,37)
Finale Visite				
Alter				
< 65 Jahre	53 66,67 (32,19)	49 68,71 (31,48)	49 72,45 (31,10)	49 3,74 (31,96)
≥ 65 Jahre	67 75,62 (27,11)	66 75,51 (27,30)	66 76,52 (30,52)	66 1,01 (24,09)
Geschlecht				
weiblich	46 68,84 (29,52)	43 70,93 (27,96)	43 74,42 (31,36)	43 3,49 (24,55)
männlich	74 73,42 (29,83)	72 73,61 (30,10)	72 75,00 (30,51)	72 1,39 (29,44)
Geografische Region				
Europa	37 68,02 (29,76)	36 67,59 (30,06)	36 72,69 (30,12)	36 5,09 (26,67)
Rest der Welt	10 68,33 (41,16)	10 68,33 (41,16)	10 90,00 (11,65)	10 21,67 (36,05)
USA	73 73,97 (28,05)	69 75,85 (26,74)	69 73,67 (32,52)	69 -2,17 (25,71)
Lymphknotengröße zu Baseline				
Knoten < 5 cm	59 78,81 (26,41)	56 81,55 (23,72)	56 80,65 (28,03)	56 -0,89 (26,48)
Knoten ≥ 5 cm	60 64,72 (31,46)	58 64,08 (31,81)	58 68,68 (32,31)	58 4,60 (28,58)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline				
< 25 × 10 ⁹ /l	68 75,00 (27,24)	65 76,67 (25,65)	65 77,69 (29,36)	65 1,03 (28,39)
≥ 25 × 10 ⁹ /l	52 67,31 (32,33)	50 67,33 (32,81)	50 71,00 (32,26)	50 3,67 (26,79)

Relevante Patienten- population Studie Endpunkt Zeitpunkt	Venetoclax			
	N ^a Ausgangswert MW (SD)	N ^b Ausgangswert MW (SD)	N ^b Endwert MW (SD)	N ^b Veränderung MW (SD)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben;</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MW Mittelwert; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>				

Globaler Gesundheitsstatus

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen Alter und Geschlecht nach 96 Wochen und Alter, Geschlecht, geografische Region, Lymphknotengröße zu Baseline und Gesamtlmphozytenanzahl zu Baseline zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Körperliche Funktion

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen Alter, Geschlecht und geografische Region zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Rollenfunktion

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in der Subgruppe geografische Region nach 96 Wochen und Alter, Geschlecht, geografische Region und Lymphknotengröße zu Baseline zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Kognitive Funktion

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in der Subgruppe Alter nach 96 Wochen und geografische Region zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Emotionale Funktion**Gepoolt**

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in der Subgruppe Geschlecht, geografische Region und Gesamtlymphozytenanzahl zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Soziale Funktion**Gepoolt**

Für die gepoolten Daten zeigten die Veränderungen zu Baseline in den Subgruppen geografische Region und Lymphknotengröße zu Baseline zur finalen Visite in unterschiedliche Richtungen. Diese Unterschiede werden aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant angesehen.

Tabelle 4-273: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Globaler Gesundheitsstatus)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	52	17 (32,7)	19,5 [13,6; NB]
≥ 65 Jahre	65	28 (43,1)	21,6 [16,4; NB]
Geschlecht			
weiblich	45	21 (46,7)	19,2 [10,6; 21,9]
männlich	72	24 (33,3)	NB [18,2; NB]
Geografische Region			
Europa	34	17 (50,0)	18,2 [8,1; NB]
Rest der Welt	10	3 (30,0)	NB [2,9; NB]
USA	73	25 (34,2)	21,9 [16,4; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	58	23 (39,7)	19,2 [13,6; NB]
Knoten ≥ 5 cm	58	21 (36,2)	21,6 [18,2; NB]

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< 25 × 10 ⁹ /l	67	25 (37,3)	19,4 [13,6; NB]
≥ 25 × 10 ⁹ /l	50	20 (40,0)	21,6 [16,6; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten sich in keiner Subgruppe relevante Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Verschlechterung.

Tabelle 4-274: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Globaler Gesundheitsstatus)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	52	28 (53,8)	8,1 [5,3; 16,6]
≥ 65 Jahre	65	39 (60,0)	8,2 [5,4; 13,6]
Geschlecht			
weiblich	45	23 (51,1)	16,4 [5,4; NB]
männlich	72	44 (61,1)	8,1 [5,4; 10,8]

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Geografische Region			
Europa	34	25 (73,5)	6,9 [2,6; 8,3]
Rest der Welt	10	6 (60,0)	2,6 [2,6; NB]
USA	73	36 (49,3)	10,9 [7,9; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	58	25 (43,1)	11,1 [8,1; NB]
Knoten ≥ 5 cm	58	42 (72,4)	5,4 [5,3; 8,2]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< 25 × 10 ⁹ /l	67	36 (53,7)	10,8 [8,1; 16,6]
≥ 25 × 10 ⁹ /l	50	31 (62,0)	5,4 [5,3; 13,5]
Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).			
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten sich in keiner Subgruppe relevante Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Verbesserung.

Tabelle 4-275: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Körperliche Funktion)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	22 (41,5)	19,2 [11,3; NB]
≥ 65 Jahre	67	24 (35,8)	38,4 [16,4; 38,4]

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Geschlecht			
weiblich	46	24 (52,2)	16,4 [9,7; 38,4]
männlich	74	22 (29,7)	NB [22,0; NB]
Geografische Region			
Europa	37	20 (54,1)	13,2 [8,6; NB]
Rest der Welt	10	4 (40,0)	NB [0,7; NB]
USA	73	22 (30,1)	NB [16,4; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	18 (30,5)	NB [19,2; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	28 (46,7)	15,9 [8,6; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< 25 × 10 ⁹ /l	69	27 (39,1)	24,7 [13,2; NB]
≥ 25 × 10 ⁹ /l	51	19 (37,3)	38,4 [16,4; 38,4]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten zeigten sich in der Subgruppe Alter und Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Verschlechterung, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant eingestuft wurden.

Tabelle 4-276: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Körperliche Funktion)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	19 (35,8)	36,0 [10,9; NB]
≥ 65 Jahre	67	21 (31,3)	NB [21,9; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	16 (34,8)	NB [10,8; NB]
männlich	74	24 (32,4)	36,0 [19,3; 36,0]
Geografische Region			
Europa	37	20 (54,1)	19,3 [5,4; NB]
Rest der Welt	10	3 (30,0)	36,0 [2,6; 36,0]
USA	73	17 (23,3)	NB [NB; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	18 (30,5)	NB [21,9; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	22 (36,7)	36,0 [13,6; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	18 (26,1)	36,0 [36,0; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	22 (43,1)	22,0 [8,1; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde in den Subgruppen der Median nur vereinzelt erreicht, wodurch keine Interpretation der Ergebnisse möglich war. In der Subgruppe Alter zeigten sich Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Verschlechterung, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant eingestuft wurden.

Tabelle 4-277: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Rollenfunktion)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	22 (41,5)	19,2 [10,9; NB]
≥ 65 Jahre	67	27 (40,3)	38,4 [13,6; 38,4]
Geschlecht			
weiblich	46	30 (65,2)	8,6 [5,8; 16,4]
männlich	74	19 (25,7)	NB [24,7; NB]
Geografische Region			
Europa	37	21 (56,8)	13,7 [6,2; 38,4]
Rest der Welt	10	2 (20,0)	NB [2,5; NB]
USA	73	26 (35,6)	24,7 [13,6; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	26 (44,1)	16,7 [10,9; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	23 (38,3)	22,4 [12,3; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	28 (40,6)	22,4 [10,9; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	21 (41,2)	22,1 [12,3; 38,4]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten ergaben sich in der Subgruppe Alter numerische Unterschiede, die aufgrund der geringen Fallzahl nicht als relevant eingestuft wurden.

Tabelle 4-278: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Rollenfunktion)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	24 (45,3)	10,7 [5,4; NB]
≥ 65 Jahre	67	29 (43,3)	NB [5,5; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	18 (39,1)	NB [5,4; NB]
männlich	74	35 (47,3)	8,6 [5,5; NB]
Geografische Region			
Europa	37	20 (54,1)	5,4 [2,6; NB]
Rest der Welt	10	5 (50,0)	NB [1,0; NB]
USA	73	28 (38,4)	NB [8,1; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	20 (33,9)	NB [8,1; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	33 (55,0)	5,4 [5,3; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	69	27 (39,1)	NB [8,1; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	51	26 (51,0)	5,6 [5,3; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde in den Subgruppen der Median nur vereinzelt erreicht, wodurch keine Interpretation der Ergebnisse möglich war.

Tabelle 4-279: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Kognitive Funktion)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	26 (49,1)	10,7 [8,1; NB]
≥ 65 Jahre	67	30 (44,8)	16,4 [10,9; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	21 (45,7)	10,9 [8,1; NB]
männlich	74	35 (47,3)	14,3 [8,1; NB]
Geografische Region			
Europa	37	20 (54,1)	13,8 [5,4; NB]
Rest der Welt	10	5 (50,0)	24,8 [5,3; NB]
USA	73	31 (42,5)	16,4 [8,1; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	23 (39,0)	NB [10,7; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	33 (55,0)	10,9 [7,9; 16,5]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	27 (39,7)	35,5 [10,8; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	29 (55,8)	9,4 [5,6; 16,5]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten ergaben sich in der Subgruppe geografische Region und Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline numerische Unterschiede, die aufgrund der geringen Fallzahl nicht als relevant eingestuft wurden.

Tabelle 4-280: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Kognitive Funktion)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	21 (39,6)	19,1 [15,9; NB]
≥ 65 Jahre	67	20 (29,9)	30,3 [30,3; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	18 (39,1)	30,3 [16,3; NB]
männlich	74	23 (31,1)	NB [19,1; NB]
Geografische Region			
Europa	37	13 (35,1)	NB [16,3; NB]
Rest der Welt	10	4 (40,0)	NB [2,6; NB]
USA	73	24 (32,9)	30,3 [16,4; 30,3]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	18 (30,5)	30,3 [16,6; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	23 (38,3)	NB [15,9; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	22 (32,4)	30,3 [19,1; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	19 (36,5)	NB [10,9; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten ergaben sich in der Subgruppe Alter numerische Unterschiede, die aufgrund der geringen Fallzahl nicht als relevant eingestuft wurden.

Tabelle 4-281: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Emotionale Funktion)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	17 (32,1)	NB [13,6; NB]
≥ 65 Jahre	67	23 (34,3)	38,4 [16,4; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	15 (32,6)	38,4 [10,9; NB]
männlich	74	25 (33,8)	NB [16,4; NB]
Geografische Region			
Europa	37	16 (43,2)	38,4 [10,9; NB]
Rest der Welt	10	3 (30,0)	NB [2,6; NB]
USA	73	21 (28,8)	NB [16,4; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	16 (27,1)	NB [24,8; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	24 (40,0)	21,9 [10,9; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	27 (39,7)	21,9 [13,6; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	13 (25,0)	38,4 [24,8; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten ergaben sich in der Subgruppe Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline numerische Unterschiede, die aufgrund der geringen Fallzahl nicht als relevant eingestuft wurden.

Tabelle 4-282: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Emotionale Funktion)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	19 (35,8)	NB [8,3; NB]
≥ 65 Jahre	67	20 (29,9)	NB [NB; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	15 (32,6)	NB [10,9; NB]
männlich	74	24 (32,4)	NB [13,7; NB]
Geografische Region			
Europa	37	16 (43,2)	NB [5,3; NB]
Rest der Welt	10	5 (50,0)	13,7 [0,7; NB]
USA	73	18 (24,7)	NB [NB; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	19 (32,2)	NB [13,6; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	20 (33,3)	NB [10,9; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	14 (20,6)	NB [NB; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	25 (48,1)	10,9 [5,4; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde in den Subgruppen der Median nur teilweise erreicht, wodurch keine Interpretation möglich war.

Tabelle 4-283: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion) (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung (Soziale Funktion)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	23 (43,4)	19,2 [5,8; NB]
≥ 65 Jahre	67	25 (37,3)	38,4 [15,9; 38,4]
Geschlecht			
weiblich	46	18 (39,1)	38,4 [8,1; 38,4]
männlich	74	30 (40,5)	22,0 [13,6; NB]
Geografische Region			
Europa	37	21 (56,8)	14,3 [5,3; NB]
Rest der Welt	10	3 (30,0)	NB [0,7; NB]
USA	73	24 (32,9)	NB [15,9; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	27 (45,8)	19,2 [9,4; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	21 (35,0)	38,4 [14,3; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	26 (38,2)	NB [11,8; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	22 (42,3)	22,1 [13,7; 38,4]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden in den Subgruppen Alter, Geschlecht und Lymphknotengröße zu Baseline numerische Unterschiede festgestellt, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant bewertet wurden.

Tabelle 4-284: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion) (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax		
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]
Teilpopulation I			
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur Verbesserung (Soziale Funktion)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre	53	25 (47,2)	10,6 [7,9; NB]
≥ 65 Jahre	67	29 (43,3)	12,3 [8,1; NB]
Geschlecht			
weiblich	46	21 (45,7)	10,9 [8,1; NB]
männlich	74	33 (44,6)	10,9 [7,9; NB]
Geografische Region			
Europa	37	21 (56,8)	8,3 [5,1; NB]
Rest der Welt	10	5 (50,0)	NB [1,0; NB]
USA	73	28 (38,4)	NB [9,2; NB]
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm	59	23 (39,0)	NB [8,6; NB]
Knoten ≥ 5 cm	60	30 (50,0)	10,9 [5,4; NB]
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$	68	29 (42,6)	NB [9,2; NB]
$\geq 25 \times 10^9/l$	52	25 (48,1)	10,9 [5,4; NB]
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden in den Subgruppen keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt.

4.3.2.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen

Ergebnisse für Teilpopulation I

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse durchgeführt und im folgenden Abschnitt dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-285: Übersicht über die dargestellten Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse

	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Lymphknotengröße zu Baseline	Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline	Ethnie	Zahl der vorangegangenen Anti-CLL-Therapien	LDH-Status zu Baseline	ECOG-PS	Fludarabin refraktär	IgHV-Mutationsstatus
UE											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
SUE											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
UE, die zum Therapieabbruch führten											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
Tumorlysesyndrom (UESI)											
gepoolt	○	○	●	○	○	-	-	-	-	-	-
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) (UESI)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) (UESI)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
Sekundäres Primärmalignom (UESI)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
Medikamenteninduzierte Leberschädigung (UESI)											
gepoolt	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-
Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) (UESI)											
gepoolt	●	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-
<ul style="list-style-type: none"> ● Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt und Ergebnisse wurden dargestellt. ○ Subgruppen-Auswertung wurde durchgeführt. Aufgrund des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehens bezüglich Patienten- und/oder Ereigniszahlen wurden keine Ergebnisse dargestellt. - Subgruppen-Auswertung wurde nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; LDH: Laktat-Dehydrogenase; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>											

Tabelle 4-286: Ergebnisse für UE für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Endpunkt Studie	Patientenpopulation	Venetoclax	
		N	Anzahl der Patienten mit Ereignissen (%)
Teilpopulation I			
UE			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre		56	56 (100,0)
≥ 65 Jahre		75	74 (98,7)
Geschlecht			
weiblich		49	49 (100,0)
männlich		82	81 (98,8)
Geografische Region			
Europa		43	42 (97,7)
Rest der Welt		10	10 (100,0)
USA		78	78 (100,0)
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm		67	66 (98,5)
Knoten ≥ 5 cm		63	63 (100,0)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< 25 × 10 ⁹ /l		74	74 (100,0)
≥ 25 × 10 ⁹ /l		57	56 (98,2)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt.

Tabelle 4-287: Ergebnisse für SUE für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Endpunkt Studie	Patientenpopulation	Venetoclax	
		N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
Teilpopulation I			
SUE			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre		56	39 (69,6)
≥ 65 Jahre		75	36 (48,0)
Geschlecht			
weiblich		49	29 (59,2)
männlich		82	46 (56,1)
Geografische Region			
Europa		43	25 (58,1)
Rest der Welt		10	5 (50,0)
USA		78	45 (57,7)
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm		67	37 (55,2)
Knoten ≥ 5 cm		63	37 (58,7)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< 25 × 10 ⁹ /l		74	39 (52,7)
≥ 25 × 10 ⁹ /l		57	36 (63,2)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden in der Subgruppe Alter Unterschiede festgestellt, die aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant eingestuft wurden.

Tabelle 4-288: Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Endpunkt Studie	Patientenpopulation	Venetoclax	
		N	Anzahl der Patienten mit Ereignissen (%)
Teilpopulation I			
UE CTCAE-Grad ≥ 3			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre		56	50 (89,3)
≥ 65 Jahre		75	59 (78,7)
Geschlecht			
weiblich		49	40 (81,6)
männlich		82	69 (84,1)
Geografische Region			
Europa		43	36 (83,7)
Rest der Welt		10	6 (60,0)
USA		78	67 (85,9)
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm		67	56 (83,6)
Knoten ≥ 5 cm		63	52 (82,5)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$		74	61 (82,4)
$\geq 25 \times 10^9/l$		57	48 (84,2)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden in der Subgruppe geografische Region Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt, die aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant eingestuft wurden.

Tabelle 4-289: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Endpunkt Studie	Patientenpopulation	Venetoclax	
		N	Anzahl der Patienten mit Ereignissen (%)
Teilpopulation I			
UE, die zum Therapieabbruch führten			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre		56	12 (21,4)
≥ 65 Jahre		75	14 (18,7)
Geschlecht			
weiblich		49	9 (18,4)
männlich		82	17 (20,7)
Geografische Region			
Europa		43	14 (32,6)
Rest der Welt		10	0 (0,0)
USA		78	12 (15,4)
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm		67	10 (14,9)
Knoten ≥ 5 cm		63	16 (25,4)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< 25 × 10 ⁹ /l		74	13 (17,6)
≥ 25 × 10 ⁹ /l		57	13 (22,8)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurde in der Subgruppe geografische Region Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt, die aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant eingestuft wurden.

Tabelle 4-290: Ergebnisse für Tumorlysesyndrom (UESI) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Endpunkt Studie	Patientenpopulation	Venetoclax	
		N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
Teilpopulation I			
Tumorlysesyndrom			
Gepoolt (N=131)			
Geografische Region			
Europa		43	2 (4,7)
Rest der Welt		10	1 (10,0)
USA		78	2 (2,6)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt.

Tabelle 4-291: Ergebnisse für Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) (UESI) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Endpunkt Studie	Patientenpopulation	Venetoclax	
		N	Anzahl der Patienten mit Ereignissen (%)
Teilpopulation I			
Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre		56	38 (67,9)
≥ 65 Jahre		75	36 (48,0)
Geschlecht			
weiblich		49	28 (57,1)
männlich		82	46 (56,1)
Geografische Region			
Europa		43	25 (58,1)
Rest der Welt		10	4 (40,0)
USA		78	45 (57,7)
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm		67	36 (53,7)
Knoten ≥ 5 cm		63	37 (58,7)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$		74	41 (55,4)
$\geq 25 \times 10^9/l$		57	33 (57,9)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt.

Tabelle 4-292: Ergebnisse für Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) (UESI) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Endpunkt Studie	Patientenpopulation	Venetoclax	
		N	Anzahl der Patienten mit Ereignissen (%)
Teilpopulation I			
Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre		56	19 (33,9)
≥ 65 Jahre		75	15 (20,0)
Geschlecht			
weiblich		49	13 (26,5)
männlich		82	21 (25,6)
Geografische Region			
Europa		43	10 (23,3)
Rest der Welt		10	2 (20,0)
USA		78	22 (28,2)
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm		67	17 (25,4)
Knoten ≥ 5 cm		63	17 (27,0)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< $25 \times 10^9/l$		74	14 (18,9)
$\geq 25 \times 10^9/l$		57	20 (35,1)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt.

Tabelle 4-293: Ergebnisse für sekundäres Primärmalignom (UESI) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Endpunkt Studie	Patientenpopulation	Venetoclax	
		N	Anzahl der Patienten mit Ereignissen (%)
Teilpopulation I			
Sekundäres Primärmalignom			
Gepoolt (N=131)			
Alter			
< 65 Jahre		56	13 (23,2)
≥ 65 Jahre		75	23 (30,7)
Geschlecht			
weiblich		49	10 (20,4)
männlich		82	26 (31,7)
Geografische Region			
Europa		43	16 (37,2)
Rest der Welt		10	3 (30,0)
USA		78	17 (21,8)
Lymphknotengröße zu Baseline			
Knoten < 5 cm		67	17 (25,4)
Knoten ≥ 5 cm		63	19 (30,2)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline			
< 25 × 10 ⁹ /l		74	23 (31,1)
≥ 25 × 10 ⁹ /l		57	13 (22,8)
<p>Wenn nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt.

Tabelle 4-294: Ergebnisse für Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) für Teilpopulation I aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppen

Relevante Patientenpopulation Endpunkt Studie	Venetoclax	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
Teilpopulation I		
Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Gepoolt (N=131)		
Alter		
< 65 Jahre	56	20 (35,7)
≥ 65 Jahre	75	15 (20,0)
Geschlecht		
weiblich	49	12 (24,5)
männlich	82	23 (28,0)
Geografische Region		
Europa	43	10 (23,3)
Rest der Welt	10	1 (10,0)
USA	78	24 (30,8)
Lymphknotengröße zu Baseline		
Knoten < 5 cm	67	10 (14,9)
Knoten ≥ 5 cm	63	24 (38,1)
Gesamtlymphozytenanzahl zu Baseline		
< $25 \times 10^9/L$	74	18 (24,3)
$\geq 25 \times 10^9/L$	57	17 (29,8)
<p>Wenn nicht in mindestens zwei Subgruppenkategorien mindestens zehn Patienten enthalten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wurde auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet (angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinem aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt).</p> <p>CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>		

Gepoolt

Für die gepoolten Daten wurden in den Subgruppen geografische Region und Lymphknotengröße zu Baseline Unterschiede festgestellt, die aufgrund der geringen Fallzahl als nicht relevant eingestuft wurden.

4.3.2.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die pivotale Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 sind die beiden Studien, die der Nutzenbewertung von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, zugrunde liegen. Die in Abschnitt 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und 4.3.2.2.1 durchgeführten systematischen Recherchen nach weiteren Untersuchungen gemäß der Selektionskriterien in Abschnitt 4.2.2 –sowohl in bibliografischen Datenbanken, als auch in den Studienregistern – konnten keine weiteren relevanten Informationsquellen zur Bewertung gemäß der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 identifizieren. Für Teilpopulation I, Patienten mit CLL, die eine del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, wurden Subpopulationen aus den Studien M13-982 und M14-032 ausgewertet.

Für Teilpopulation II, Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, lagen Daten aus der Studie M14-032 vor.

Bei den Ergebnissen dieser Studien handelt es sich um Nachweise der besten verfügbaren Evidenz gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV. Die ausführlichen Ergebnisdarstellungen zu beiden Studien sind der jeweiligen Nutzendimension zugeordnet und je Endpunkt im Abschnitt 4.3.2.3.3 zu finden. Im Folgenden sind die Studienergebnisse zusammengefasst. Für Teilpopulation I fand eine quantitative Zusammenfassung aus Teilpopulationen der Studien M13-982 und M14-032 im Rahmen von gepoolten Daten statt.

Tabelle 4-295: Ergebniszusammenfassung zu den kategorialen Endpunkten

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung	
	N	n (%)
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)		
Teilpopulation I (M13-982/M14-032, gepoolt)	131	39 (29,8)
Teilpopulation II (M14-032)	14	3 (21,4)
Morbidität		
PFS (Prüfarzt-Bewertung)		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	66 (50,4)
Teilpopulation II (M14-032)	14	5 (35,7)
Gesamtansprechrate (ORR, Prüfarzt-Bewertung)		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	89 (67,9)
Teilpopulation II (M14-032)	14	9 (64,3)
Komplette Remissionsrate (CR-Rate, Prüfarzt-Bewertung)		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	21 (16,0)
Teilpopulation II (M14-032)	14	2 (14,3)
Partielle Remissionsrate (PR-Rate, Prüfarzt-Bewertung)		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	68 (51,9)
Teilpopulation II (M14-032)	14	7 (50,0)
Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate)		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	33 (25,2)
Teilpopulation II (M14-032)	14	3 (21,4)
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Gesamtrate UE		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	130 (99,2)
Teilpopulation II (M14-032)	14	14 (100,0)
Gesamtrate SUE		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	75 (57,3)
Teilpopulation II (M14-032)	14	7 (50,0)
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	109 (83,2)
Teilpopulation II (M14-032)	14	13 (92,9)
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	26 (19,8)
Teilpopulation II (M14-032)	14	1 (7,1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung	
	N	n (%)
<i>UE von speziellem Interesse</i>		
<i>Tumorlysesyndrom</i>		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	5 (3,8)
Teilpopulation II (M14-032)	14	1 (7,1)
<i>Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	74 (56,5)
Teilpopulation II (M14-032)	14	6 (42,9)
<i>Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	34 (26,0)
Teilpopulation II (M14-032)	14	2 (14,3)
<i>Sekundäres Primärmalignom</i>		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	36 (27,5)
Teilpopulation II (M14-032)	14	2 (14,3)
<i>Medikamenteninduzierte Schädigung der Leber</i>		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	0 (0)
Teilpopulation II (M14-032)	14	0 (0)
<i>Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>		
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	131	35 (26,7)
Teilpopulation II (M14-032)	14	6 (42,9)
CR: komplette Remission; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; MRD: minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-296: Ergebniszusammenfassung zu den Time-to-Event-Endpunkten

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung Median [95 %-KI] in Monaten
Mortalität	
<i>Gesamtüberleben (OS)</i>	
Teilpopulation I (M13-982/M14-032, gepoolt)	38,8 [34,1; NB] ^a
Teilpopulation II (M14-032)	NB [16,2; NB] ^b
Morbidität	
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS, Prüfarzt-Bewertung)</i>	
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	24,7 [21,8; 30,2]
Teilpopulation II (M14-032)	21,9 [8,1; NB]
<i>Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR, Prüfarzt-Bewertung)</i>	
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	Median [Min; Max] 1,6 [0,7; 5,7] Mittelwert (SD) 1,71 (1,00)
Teilpopulation II (M14-032)	Median [Min; Max] 2,6 [1,6; 11,0] Mittelwert (SD) 3,63 (2,95)
<i>Ansprechdauer (DOR, Prüfarzt-Bewertung)</i>	
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	33,2 [24,9; NB]
Teilpopulation II (M14-032)	16,6 [10,1; -]
<i>Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl</i>	
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	0,3 [0,3; 0,3]
Teilpopulation II (M14-032)	Nicht erhoben
<i>Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung</i>	
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	28,8 [21,0; NB]
Teilpopulation II (M14-032)	22,5 [9,4; NB]
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)</i>	
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	
<i>Erschöpfung</i>	
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	16,2 [11,0; NB]
Teilpopulation II (M14-032)	NB [8,4; NB]
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	13,7 [10,9; 38,4]
Teilpopulation II (M14-032)	NB [8,4; NB]
<i>Schmerzen</i>	
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	16,4 [10,9; NB]
Teilpopulation II (M14-032)	27,2 [5,3; 27,2]

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung Median [95 %-KI] in Monaten
<p><i>Atemlosigkeit</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) NB [24,6; NB]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) NB [8,1; NB]</p> <p><i>Schlaflosigkeit</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) 33,1 [16,4; NB]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) NB [6,3; NB]</p> <p><i>Appetitlosigkeit</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) 36,0 [23,4; NB]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) NB [6,3; NB]</p> <p><i>Verstopfung</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) NB [19,3; NB]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) NB [8,0; NB]</p> <p><i>Diarrhö</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) 13,7 [10,9; 21,9]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) NB [5,3; NB]</p> <p><i>Finanzielle Belastung</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) NB [NB; NB]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) NB [5,6; NB]</p>	
<p>Zeit bis zur Verbesserung</p> <p><i>Erschöpfung</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) 8,1 [5,4; 10,9]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) 5,3 [5,3; 5,6]</p> <p><i>Übelkeit und Erbrechen</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) NB [NB; NB]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) NB [5,3; NB]</p> <p><i>Schmerzen</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) 36,0 [10,9; NB]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) NB [5,3; NB]</p> <p><i>Atemlosigkeit</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) NB [10,9; NB]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) NB [5,3; NB]</p> <p><i>Schlaflosigkeit</i></p> <p>Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) NB [13,6; NB]</p> <p>Teilpopulation II (M14-032) 5,4 [5,3; 19,2]</p>	

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung Median [95 %-KI] in Monaten
<i>Appetitlosigkeit</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	NB [NB; NB] NB [5,3; NB]
<i>Verstopfung</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	NB [NB; NB] NB [5,3; NB]
<i>Diarrhö</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	NB [NB; NB] NB [5,4; NB]
<i>Finanzielle Belastung</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	NB [NB; NB] NB [5,3; NB]
<i>EQ-5D-VAS</i>	
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 7 Punkte)</i>	
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	NB [16,3; NB] NB [10,9; NB]
<i>Zeit bis zur Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte)</i>	
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	6,2 [5,3; 8,1] 5,3 [5,2; NB]
<i>MDASI</i>	
<i>Zeit bis zur Verschlechterung</i>	
<i>Beeinträchtigung</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	35,5 [9,4; NB] Nicht erhoben
<i>Schweregrad</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	38,4 [38,4; NB] Nicht erhoben
<i>Zeit bis zur Verbesserung</i>	
<i>Beeinträchtigung</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	NB [5,4; NB] Nicht erhoben
<i>Schweregrad</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	NB [NB; NB] Nicht erhoben

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung Median [95 %-KI] in Monaten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)	
Zeit bis zur Verschlechterung	
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032) <i>Körperliche Funktion</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032) <i>Rollenfunktion</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032) <i>Kognitive Funktion</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032) <i>Emotionale Funktion</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032) <i>Soziale Funktion</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	21,6 [16,6; NB] NB [5,4; NB] 24,7 [16,4; NB] NB [5,4; NB] 22,4 [13,7; NB] NB [13,7; NB] 14,3 [9,7; NB] NB [8,1; NB] 38,4 [19,4; NB] NB [13,7; NB] 38,4 [14,3; NB] NB [10,9; NB]
Zeit bis zur Verbesserung	
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032) <i>Körperliche Funktion</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032) <i>Rollenfunktion</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032) <i>Kognitive Funktion</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	8,1 [5,4; 13,5] 5,3 [5,3; NB] 36,0 [22,0; NB] NB [5,3; NB] 13,5 [5,6; NB] 5,3 [5,3; 13,7] 30,3 [19,1; NB] 19,2 [5,3; NB]

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung Median [95 %-KI] in Monaten
<i>Emotionale Funktion</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	NB [16,6; NB] NB [5,3; NB]
<i>Soziale Funktion</i> Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt) Teilpopulation II (M14-032)	10,9 [8,3; NB] 5,5 [5,3; NB]
a: 1-Jahres Überlebensrate liegt in der Teilpopulation I (gepoolte Daten) bei 88,3 [81,3; 92,8] b: 1-Jahres Überlebensrate liegt in der Teilpopulation II bei 92,3 [56,6; 98,9]	
CR: komplette Remission; CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; DOR: Ansprechdauer; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen- Fragebogens; MW: Mittelwert; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankung; NB: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; SD: Standardabweichung	

Tabelle 4-297: Ergebniszusammenfassung zu den stetigen Endpunkten

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung						
	Ausgangswert	Ausgangswert Woche 96	Endwert Woche 96	Veränderung Woche 96	Ausgangswert Finale Visite	Endwert Finale Visite	Veränderung Finale Visite
	N ^a MW (SD)	N ^b MW (SD)	N MW (SD)	N ^c MW (SD)	N ^b MW (SD)	N MW (SD)	N ^c MW (SD)
Morbidität							
<i>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)</i>							
<i>Erschöpfung</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	121 39,03 (28,48)	47 30,73 (25,40)	47 23,88 (18,53)	47 -6,86 (23,46)	116 37,84 (27,69)	116 33,52 (29,45)	116 -4,31 (23,53)
Teilpopulation II (M14-032)	14 42,46 (32,73)	4 33,33 (32,71)	4 16,67 (19,25)	4 -16,67 (37,95)	13 38,03 (29,38)	13 22,22 (24,43)	13 -15,81 (35,13)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 5,83 (14,28)	46 3,99 (15,39)	46 4,71 (12,00)	46 0,72 (19,55)	115 5,65 (14,29)	115 8,26 (14,71)	115 2,61 (17,60)
Teilpopulation II (M14-032)	14 8,33 (16,98)	4 12,50 (25,00)	4 0,00 (0,00)	4 -12,50 (25,00)	13 6,41 (16,01)	13 3,85 (7,31)	13 -2,56 (11,48)
<i>Schmerzen</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	121 23,42 (29,31)	47 15,60 (25,40)	47 17,02 (24,45)	47 1,42 (32,75)	116 22,27 (28,65)	116 22,41 (27,55)	116 0,14 (28,78)
Teilpopulation II (M14-032)	14 17,86 (28,09)	4 16,67 (19,25)	4 4,17 (8,33)	4 -12,50 (15,96)	13 11,54 (15,79)	13 7,69 (12,94)	13 -3,85 (18,20)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung						
	Ausgangswert	Ausgangswert Woche 96	Endwert Woche 96	Veränderung Woche 96	Ausgangswert Finale Visite	Endwert Finale Visite	Veränderung Finale Visite
	N ^a MW (SD)	N ^b MW (SD)	N MW (SD)	N ^c MW (SD)	N ^b MW (SD)	N MW (SD)	N ^c MW (SD)
<i>Atemlosigkeit</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 22,78 (25,56)	46 23,91 (25,01)	46 13,77 (19,34)	46 -10,14 (25,21)	115 21,45 (23,85)	115 21,16 (28,73)	115 -0,29 (30,43)
Teilpopulation II (M14-032)	14 19,05 (31,25)	4 0,00 (0,00)	4 8,33 (16,67)	4 8,33 (16,67)	13 17,95 (32,25)	13 12,82 (21,68)	13 -5,13 (38,12)
<i>Schlaflosigkeit</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 31,11 (33,12)	46 25,36 (31,57)	46 18,12 (24,04)	46 -7,25 (26,21)	115 30,43 (32,91)	115 26,38 (28,44)	115 -4,06 (25,03)
Teilpopulation II (M14-032)	14 42,86 (27,51)	4 25,00 (16,67)	4 16,67 (19,25)	4 -8,33 (16,67)	13 38,46 (22,96)	13 17,95 (22,01)	13 -20,51 (32,03)
<i>Appetitlosigkeit</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 15,28 (24,79)	46 8,70 (21,59)	46 9,42 (19,45)	46 0,72 (17,90)	115 14,78 (24,66)	115 15,94 (27,34)	115 1,16 (30,57)
Teilpopulation II (M14-032)	14 23,81 (27,51)	4 16,67 (33,33)	4 0,00 (0,00)	4 -16,67 (33,33)	13 20,51 (25,60)	13 10,26 (21,01)	13 -10,26 (25,04)
<i>Verstopfung</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 13,33 (22,62)	46 10,87 (23,36)	46 8,70 (16,38)	46 -2,17 (17,78)	115 12,46 (21,84)	115 13,91 (21,17)	115 1,45 (25,89)
Teilpopulation II (M14-032)	14 21,43 (30,96)	4 16,67 (19,25)	4 0,00 (0,00)	4 -16,67 (19,25)	13 15,38 (22,01)	13 12,82 (21,68)	13 -2,56 (28,74)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung						
	Ausgangswert	Ausgangswert Woche 96	Endwert Woche 96	Veränderung Woche 96	Ausgangswert Finale Visite	Endwert Finale Visite	Veränderung Finale Visite
	N ^a MW (SD)	N ^b MW (SD)	N MW (SD)	N ^c MW (SD)	N ^b MW (SD)	N MW (SD)	N ^c MW (SD)
<i>Diarrhö</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	119 12,89 (23,01)	46 12,32 (22,62)	46 17,39 (25,08)	46 5,07 (31,40)	114 12,87 (22,83)	114 20,76 (25,63)	114 7,89 (26,35)
Teilpopulation II (M14-032)	14 11,90 (28,06)	4 8,33 (16,67)	4 0,00 (0,00)	4 -8,33 (16,67)	13 5,13 (12,52)	13 17,95 (29,24)	13 12,82 (32,03)
<i>Finanzielle Belastung</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 20,56 (28,07)	46 18,12 (25,05)	46 15,22 (22,99)	46 -2,90 (25,17)	115 20,29 (27,46)	115 17,10 (27,70)	115 -3,19 (23,35)
Teilpopulation II (M14-032)	14 16,67 (28,50)	4 8,33 (16,67)	4 0,00 (0,00)	4 -8,33 (16,67)	13 15,38 (29,24)	13 12,82 (25,60)	13 -2,56 (21,35)
<i>EQ-5D-VAS</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	92 67,47 (21,58)	43 70,40 (19,31)	43 81,51 (14,14)	43 11,12 (16,31)	89 68,06 (21,49)	89 75,46 (21,91)	89 7,40 (21,67)
Teilpopulation II (M14-032)	9 70,22 (26,06)	4 78,75 (16,52)	4 89,00 (13,24)	4 10,25 (9,39)	8 76,50 (19,26)	8 83,00 (18,38)	8 6,50 (26,78)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung						
	Ausgangswert	Ausgangswert	Endwert	Veränderung	Ausgangswert	Endwert	Veränderung
	N ^a MW (SD)	N ^b Woche 96 MW (SD)	N Woche 96 MW (SD)	N ^c Woche 96 MW (SD)	N ^b Finale Visite MW (SD)	N Finale Visite MW (SD)	N ^c Finale Visite MW (SD)
MDASI							
<i>Schweregrad</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	68 1,46 (1,51)	35 1,49 (1,54)	35 0,93 (1,26)	35 -0,56 (1,32)	67 1,47 (1,52)	67 1,46 (1,55)	67 -0,01 (1,33)
Teilpopulation II (M14-032)	Nicht erhoben						
<i>Beeinträchtigung</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	69 2,13 (2,47)	36 2,31 (2,56)	36 1,11 (1,77)	36 -1,20 (2,06)	68 2,15 (2,48)	68 1,91 (2,52)	68 -0,24 (2,73)
Teilpopulation II (M14-032)	Nicht erhoben						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)							
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	117 60,19 (25,73)	45 65,19 (21,85)	45 69,44 (22,89)	45 4,26 (22,16)	113 60,77 (25,43)	113 62,02 (25,68)	113 1,25 (24,22)
Teilpopulation II (M14-032)	14 60,71 (29,68)	4 66,67 (30,43)	4 81,25 (17,18)	4 14,58 (23,94)	13 65,38 (24,96)	13 69,23 (25,32)	13 3,85 (24,68)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung						
	Ausgangswert	Ausgangswert Woche 96	Endwert Woche 96	Veränderung Woche 96	Ausgangswert Finale Visite	Endwert Finale Visite	Veränderung Finale Visite
	N ^a MW (SD)	N ^b MW (SD)	N MW (SD)	N ^c MW (SD)	N ^b MW (SD)	N MW (SD)	N ^c MW (SD)
<i>Körperliche Funktion</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 78,28 (20,70)	46 80,87 (19,25)	46 87,25 (14,53)	46 6,38 (15,65)	115 78,96 (20,34)	115 77,49 (25,45)	115 -1,46 (20,86)
Teilpopulation II (M14-032)	14 76,55 (28,66)	4 81,67 (21,34)	4 90,00 (15,87)	4 8,33 (17,53)	13 80,90 (24,56)	13 90,64 (10,71)	13 9,74 (26,89)
<i>Rollenfunktion</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 70,83 (31,48)	46 77,90 (27,68)	46 83,33 (22,50)	46 5,43 (27,23)	115 71,74 (30,60)	115 73,48 (31,75)	115 1,74 (30,30)
Teilpopulation II (M14-032)	14 58,33 (35,66)	4 75,00 (28,87)	4 91,67 (16,67)	4 16,67 (23,57)	13 62,82 (32,74)	13 87,18 (25,60)	13 24,36 (31,63)
<i>Kognitive Funktion</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 82,50 (23,36)	46 87,32 (16,55)	46 85,14 (19,00)	46 -2,17 (15,56)	115 83,33 (22,40)	115 79,86 (24,53)	115 -3,48 (20,77)
Teilpopulation II (M14-032)	14 77,38 (25,83)	4 87,50 (15,96)	4 95,83 (8,33)	4 8,33 (16,67)	13 82,05 (19,79)	13 89,74 (12,80)	13 7,69 (17,50)
<i>Emotionale Funktion</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 77,78 (22,27)	46 77,90 (22,72)	46 83,15 (18,04)	46 5,25 (20,29)	115 78,33 (22,44)	115 76,79 (24,30)	115 -1,55 (19,44)
Teilpopulation II (M14-032)	14 80,36 (19,50)	4 83,33 (11,79)	4 87,50 (8,33)	4 4,17 (14,43)	13 84,62 (11,71)	13 88,46 (13,41)	13 3,85 (15,82)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebniszusammenfassung						
	Ausgangswert	Ausgangswert Woche 96	Endwert Woche 96	Veränderung Woche 96	Ausgangswert Finale Visite	Endwert Finale Visite	Veränderung Finale Visite
	N ^a MW (SD)	N ^b MW (SD)	N MW (SD)	N ^c MW (SD)	N ^b MW (SD)	N MW (SD)	N ^c MW (SD)
<i>Soziale Funktion</i>							
Teilpopulation I (M13-982/ M14-032, gepoolt)	120 71,67 (29,67)	46 72,46 (30,67)	46 86,59 (19,76)	46 14,13 (24,08)	115 72,61 (29,22)	115 74,78 (30,70)	115 2,17 (27,62)
Teilpopulation II (M14-032)	14 66,67 (29,96)	4 83,33 (19,25)	4 91,67 (16,67)	4 8,33 (16,67)	13 71,79 (23,94)	13 84,62 (17,30)	13 12,82 (22,72)
<p>a: Zahl der Patienten, die einen Ausgangswert haben; b: Zahl der Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben; c: Analyse basiert auf den Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch einen Endwert haben</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; MW: Mittelwert; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MRD: minimale Resterkrankung; SD: Standardabweichung</p>							

In den Studien M13-982 und M14-032 basieren alle Ergebnisse auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Venetoclax erhalten haben (alle behandelten Patienten). Die Analysen basieren für die Studie M13-982 auf dem DCO vom 15. Juni 2017 und für die Studie M14-032 auf dem DCO vom 26. Juli 2017.

Mortalität

Die Anzahl der Ereignisse lag für die gepoolten Daten in Teilpopulation I bei 29,8 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde durch den Kaplan-Meier-Schätzer auf 38,8 Monate geschätzt, die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 88,3 %. Die Anzahl der Ereignisse in Teilpopulation II lag bei 21,4 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde für diese Studienpopulation nicht erreicht, die 1-Jahres Überlebensrate betrug 92,3 %. Für das Gesamtüberleben standen die Patienten für Teilpopulation I im Median für 27,0 Monate (Studie M13-982) bzw. 17,2 Monate (Studie M14-032) unter Beobachtung, die für Teilpopulation II im Median für 18,0 Monate.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das PFS gemäß Prüfarzt betrug für die gepoolten Daten der Teilpopulation I im Median 24,7 Monate. 50,4 % der Patienten zeigten eine fortschreitende Erkrankung oder Tod. Die Anzahl der Ereignisse in Teilpopulation II lag bei 35,7 %. Das mediane PFS gemäß Prüfarzt wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf 21,9 Monate geschätzt.

Ansprechen

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 67,9 % aller Patienten ein Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt. Der Endpunkt TTR wurde nicht mittels Ereigniszeitanalyse ausgewertet, sondern als stetiger Endpunkt. Die mediane TTR betrug 1,6 Monate und der Kaplan-Meier-Schätzer des medianen DOR 33,2 Monate. In Teilpopulation II zeigten 64,3 % der Patienten ein Gesamtansprechen gemäß Prüfarzt. Die mediane TTR gemäß Prüfarzt betrug 2,6 Monate, die mediane DOR wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf 16,6 Monate geschätzt.

Komplette Remissionsrate

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 21 Patienten eine komplette Remission nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer CR-Rate von 16,0 %. In Teilpopulation II zeigten 2 Patienten eine komplette Remission, was einer CR-Rate von 14,3 % entspricht.

Partielle Remissionsrate

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 68 Patienten eine partielle Remission nach der Bewertung durch den Prüfarzt. Dies entspricht einer PR-Rate von 51,9 %. In Teilpopulation II zeigten 7 Patienten eine partielle Remission, was einer PR-Rate von 50,0 % entspricht.

Minimale Resterkrankungsrate

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 33 Patienten eine negative MRD in Blut und/oder Knochenmark. Dies entspricht einer Rate von MRD-negativen Patienten von 25,2 %. In Teilpopulation II zeigten 3 Patienten eine negative MRD, was einer Rate von MRD-negativen Patienten von 21,4 % entspricht.

Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl

In der Teilpopulation I (Studie M13-982) betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl 0,3 Monate. Für Teilpopulation II wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

In Teilpopulation I betrug der Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung 28,8 Monate. In Teilpopulation II lag die mediane Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung bei 22,5 Monaten.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI***EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)***

Für die gepoolten Daten der Teilpopulation I wurden zu Woche 96 Verbesserungen für die Symptomkategorien Erschöpfung, Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und finanzielle Belastung festgestellt. Die Verbesserung der Symptomkategorie Atemlosigkeit war klinisch relevant. Für alle anderen Symptomkategorien (Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitlosigkeit und Diarrhö) wurde eine Verschlechterung festgestellt, welche jedoch nicht klinisch relevant war. Zur finalen Visite wurden Verbesserungen in den Symptomskalen Erschöpfung, Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit und finanzielle Belastung festgestellt und Verschlechterungen in den restlichen Symptomkategorien. Diese Veränderungen waren jedoch nicht klinisch relevant. Die Zeit bis zur Verschlechterung bewegte sich in einer Spanne von 13,7 Monaten (Diarrhö) bis 36,0 Monaten (Appetitlosigkeit). In den Symptomskalen Atemlosigkeit, Verstopfung und finanzielle Belastung wurde der Median nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde nur in den Symptomskalen Erschöpfung (8,1 Monate) und Schmerzen (36,0 Monate) erreicht.

In der Teilpopulation II wurde in allen Symptomskalen außer Atemlosigkeit zu Woche 96 und Diarrhö zur finalen Visite eine Verbesserung festgestellt. Zu Woche 96 war diese Verbesserung in den Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen Appetitlosigkeit und Verstopfung klinisch relevant. Die Patienten erreichten zur finalen Visite eine klinisch relevante Verbesserung in den Symptomskalen Erschöpfung, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit. In der Symptomskala Atemlosigkeit wurde zu Woche 96 eine Verschlechterung und zur finalen Visite eine Verbesserung festgestellt, welche beide nicht klinisch relevant waren. Für die Symptomskala Diarrhö wurde zu Woche 96 eine nicht klinisch relevante Verbesserung und zur finalen Visite eine klinisch relevante Verschlechterung festgestellt. Der Median für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung wurde nur für die Symptomskala Schmerzen (27,2 Monate) erreicht. Die mediane Zeit bis zur

Verbesserung konnte nur für die Symptomskalen Erschöpfung (5,3 Monate) und Schlaflosigkeit (5,4 Monate) gemessen werden.

EQ-5D-VAS

Für die gepoolten Daten der Teilpopulation I wurden für die EQ-5D-VAS zu Woche 96 und zur finalen Visite klinisch relevante Verbesserungen festgestellt. Der Median für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht, für die Zeit bis zur Verbesserung lag dieser bei 6,2 Monaten.

In der Teilpopulation II wurde für die EQ-5D-VAS nach 96 Wochen und zur finalen Visite eine Verbesserung festgestellt. Die Verbesserung zu Woche 96 war zudem klinisch relevant. Der Median für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung wurde nicht erreicht, für die Zeit bis zur Verbesserung lag dieser bei 5,3 Monaten.

MDASI

Für die gepoolten Daten der Teilpopulation I wurden für die Skalen Schweregrad und Beeinträchtigung zu Woche 96 und zur finalen Visite Verbesserungen festgestellt. Die Verbesserung der Skala Beeinträchtigung nach 96 Wochen war zudem klinisch relevant. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug für die Skala Schweregrad 38,4 Monate und für die Skala Beeinträchtigung 35,5 Monate. Der Median für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung wurde für die Skalen des MDASI nicht erreicht.

In der Teilpopulation II wurde der MDASI nicht erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Für die gepoolten Daten der Teilpopulation I wurden zu Woche 96 Verbesserungen in allen Kategorien außer der kognitiven Funktion festgestellt. Die Verbesserung der Kategorie soziale Funktion war klinisch relevant. Zur finalen Visite wurden Verbesserungen in den Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion und soziale Funktion festgestellt und Verschlechterungen in den restlichen Kategorien. Diese Veränderungen waren jedoch nicht klinisch relevant. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung lag in einer Spanne von 14,3 Monaten (kognitive Funktion) bis 38,4 Monaten (emotionale Funktion, soziale Funktion), die mediane Zeit bis zur Verbesserung in einer Spanne von 8,1 Monaten (globaler Gesundheitsstatus) bis 36,0 Monaten (körperliche Funktion). Für die Skala emotionale Funktion wurde der Median nicht erreicht.

In der Teilpopulation II wurde in allen Skalen eine Verbesserung zu Woche 96 und der finalen Visite festgestellt. Zu Woche 96 war diese Verbesserung in den Skalen globaler Gesundheitsstatus und Rollenfunktion klinisch relevant. Die Patienten erreichten zur finalen Visite eine klinisch relevante Verbesserung in den Skalen Rollenfunktion und soziale Funktion. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde in keiner Skala erreicht. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung lag in einer Spanne von 5,3 Monaten (globaler

Gesundheitsstatus und Rollenfunktion) bis 19,2 Monaten (kognitive Funktion), wobei der Median in den Skalen körperliche Funktion und emotionale Funktion nicht erreicht wurde.

Unerwünschte Ereignisse

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 130 Patienten (99,2 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis, in Teilpopulation II alle Patienten (100,0 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 75 Patienten (57,3 %) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, in Teilpopulation II waren es 7 Patienten (50,0 %).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 109 Patienten (83,2 %) unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 . In Teilpopulation II hatten 13 Patienten (92,9 %) unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I zeigten 26 Patienten (19,8 %) unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten. In Teilpopulation II hatte ein Patient (7,1 %) ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tumorlysesyndrom

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I trat bei 5 Patienten (3,8 %) ein Tumorlysesyndrom auf. In Teilpopulation II hatte ein Patient (7,1 %) ein Tumorlysesyndrom. Obwohl in beiden Studien ein Großteil der Patienten (72-77 %) ein mittleres oder hohes Tumorlyserisiko hatte, gab es in keinem Fall ein klinisches Tumorlysesyndrom, sondern nur Elektrolytveränderungen (60).

Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I erlitten 74 Patienten (56,5 %) eine Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3). In Teilpopulation II hatten 6 Patienten (42,9 %) eine Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3).

Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I erkrankten 34 Patienten (26,0 %) an Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3). In Teilpopulation II hatten 2 Patienten (14,3 %) Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3).

Sekundäres Primärmalignom

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I erlitten 36 Patienten (27,5 %) ein sekundäres Primärmalignom, in Teilpopulation II waren es 2 Patienten (14,3 %).

Medikamenteninduzierte Leberschädigung

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I und in Teilpopulation II erlitt kein Patient eine medikamenteninduzierte Leberschädigung.

Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

In den gepoolten Daten der Teilpopulation I erlitten 35 Patienten (26,7 %) Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3), in Teilpopulation II waren es 6 Patienten (42,9 %).

Subgruppen

In den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Venetoclax als Monotherapie wurden zwei Fragestellungen formuliert. Für jede dieser Fragestellungen liegen relevante Studien vor.

Evidenzstufe

Die vorliegenden Studien M13-982 und M14-032, die zur Beantwortung der Fragestellung im Dossier verwendet werden, entsprechen der Evidenzstufe IV. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit aus randomisierten und kontrollierten Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit werden gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV Nachweise zum Zusatznutzen basierend auf der besten verfügbaren Evidenzstufe erbracht.

Beste verfügbare Evidenz vorgelegt

Wie durch die Ergebnisse der Informationsbeschaffung im Rahmen der systematischen Literaturrecherchen sowie der Studienregistersuchen in den Abschnitten 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1 und 4.3.2.3.1 dargestellt, stellen die Daten zu den beiden zulassungsrelevanten Studien (pivotale Studie M13-982 und supportive Studie M14-032) die beste verfügbare Evidenz für die datenbasierte Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, dar.

Studienqualität

Die herangezogenen klinischen Studien wurden anhand des TREND-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Tabelle 4-314 und Tabelle 4-315 im Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft.

Für die Herleitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die Studienunterlagen der pivotalen Studie M13-982 (Datenschnitt vom 15. Juni 2017) und der supportiven Studie M14-032 (Datenschnitt vom 26. Juli 2017) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt.

Nicht vergleichende Studien mit hoher Qualität herangezogen

Die Qualitätsprüfung ergab, dass es sich bei den zulassungsrelevanten Studien M13-982 und M14-032 um nicht vergleichende Studien mit hohem Qualitätsstandard handelt. Die hohe Qualität begründet sich dabei auf einen konsekutiven Patienteneinschluss, ein präspezifiziertes Studienziel, eine adäquate statistische Planung und Auswertung sowie auf ergänzende Endpunktauswertungen durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) und eine konsequente Anwendung von festgelegten Studienprotokollen. Die Methodik der Studien entspricht damit den internationalen Standards der GCP. Da die meisten Patienten der Studie M13-982 weiß waren und mit Blick auf die weiteren Patientencharakteristika, sind die Studienpopulationen mit einer Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen im deutschen Versorgungskontext vergleichbar. Dadurch ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf diesen gewährleistet. Da es sich bei den zulassungsrelevanten Studien M13-982 und M14-032 um nicht randomisierte Studien handelt, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, wird das Verzerrungspotenzial aus methodischen Gründen auf Studienebene für beide Studien als potenziell hoch bewertet (59). Bei der Adressierung einzelner Aspekte, beispielsweise auf Endpunktebene, wurden keine zusätzlich verzerrenden Einflüsse auf die Aussagekraft der Ergebnisse identifiziert. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gehen aus den vollständig vorliegenden Studiendokumenten nicht hervor. Die Analysen wurden, wie geplant, durchgeführt.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet.

Valide Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Evaluierung der Wirksamkeitsendpunkte (PFS, ORR, TTR, DOR, PR, CR) zum Ansprechen der Therapie wurde neben dem Prüfarzt zusätzlich von einem IRC durchgeführt und im Rahmen einer sekundären Analyse für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Ansprechen“ (ORR, TTR, DOR), „Komplette Remissionsrate“ und „Partielle Remissionsrate“ mit den Ergebnissen aus den Endpunkterhebungen der Prüfarzte dargestellt. Weitere Endpunkte (MRD, Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl, TTNT) wurden aufgrund pathophysiologischer und epidemiologischer Überlegungen aufgeführt, um die Bewertung des Zusatznutzens zu unterstützen.

Krankheits- und therapiebedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI erfasst, die in der klinischen Krebsforschung etabliert sind.

Die Daten zur Verträglichkeit von Venetoclax basieren auf den im Studienverlauf und in einer 30-tägigen Nachverfolgungsphase erfassten unerwünschten Ereignissen.

Die jeweiligen Erhebungsinstrumente der Endpunkte sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Zur Beantwortung der Fragestellungen für Venetoclax als Monotherapie liegen die beiden nicht vergleichenden Studien M13-982 und Studie M14-032 der Evidenzstufe IV vor. Für Teilpopulation I des vorliegenden Anwendungsgebietes kann Evidenz aus Subpopulationen der beiden Studien M13-982 und M14-032 präsentiert werden; für Teilpopulation II aus einer Subpopulation der Studie M14-032. Da für beide Teilpopulationen des Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden (59).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Venetoclax wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL. Venetoclax als Monotherapie wurde am 05. Dezember 2016 mit dem Status als Orphan Drug bei der Europäischen Kommission zugelassen (87).

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der Zusatznutzen von Venetoclax als Monotherapie wurde dementsprechend durch den G-BA am 03. April 2017 bewertet. Gemäß dem Verfahren für ein Orphan Drug galt der Zusatznutzen in der Indikation CLL auf Grundlage der Zulassungsstudien M13-982 und M14-032 als belegt (9). Der G-BA stufte das Ausmaß des Zusatznutzens von Venetoclax in der Monotherapie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als nicht quantifizierbar ein (88).

Am 31. Oktober 2018 erhielt Venetoclax durch Erweiterung der seit 05. Dezember 2016 bestehenden Zulassung das folgende neue Anwendungsgebiet: Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben (1). Im Rahmen der Zulassungserweiterung von Anwendungsgebiet A wurde der Status von Venetoclax als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens aufgehoben. Aus diesem Grund werden für Anwendungsgebiet B Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO übermittelt.

Innerhalb des Anwendungsgebietes der Erstzulassung von Venetoclax als Monotherapie, welches Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist, wird zwischen zwei Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des Vorliegens einer del(17p) und/oder TP53mut unterscheiden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die folgenden Teilpopulationen herangezogen:

- Teilpopulation I: Patienten mit CLL, die eine del(17p) oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.
- Teilpopulation II: Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer del(17p) oder TP53mut, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.

Vom G-BA wurden für die Teilpopulation I und II die folgenden Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Ibrutinib oder IdeR oder best supportive care (BSC)

Für Teilpopulation I konkretisierte der G-BA, dass BSC nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder IdeR versagt hat, eine ZVT darstellt (2).

Im Rahmen der Dossiererstellung wurden für die beiden Teilpopulationen sowohl systematische bibliografische Literaturrecherchen als auch Suchen in den Studienregistern durchgeführt. Es wurden weder direkt mit der ZVT vergleichende RCT mit Venetoclax-

Monotherapie identifiziert noch RCT, die einen indirekten Vergleich mit der ZVT ermöglichen. Auch nicht randomisierte vergleichende Studien konnten nicht identifiziert werden. Die Recherchen nach weiteren Untersuchungen lieferten die beste verfügbare Evidenz in Form der pivotalen Zulassungsstudie M13-982 und der supportiven Studie M14-032. Die pivotalen Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 sind nicht randomisierte, nicht kontrollierte, offene Interventionsstudien zur Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax.

Auf Basis der pivotalen Studie M13-982 und der supportiven Studie M14-032 wird, bezugnehmend auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit, der medizinische Zusatznutzen im Folgenden beschrieben.

Für Teilpopulation I wird der Zusatznutzen auf Basis von gepoolten Daten anhand der entsprechenden Patienten aus den Studien M13-982 und M14-032 abgeleitet, für Teilpopulation II anhand der entsprechenden Patienten aus Studie M14-032.

Die Mortalität wurde anhand des folgenden Endpunktes ermittelt:

- Gesamtüberleben (OS)

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtansprechrates (ORR)
- Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR)
- Ansprechdauer (DOR)
- Komplette Remissionsrate (CR-Rate)
- Partielle Remissionsrate (PR-Rate)
- Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate)
- Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl
- Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT)
- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)
- EQ-5D-VAS
- Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Krebszentrums (MDASI)

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden durch die folgenden Fragebögen erhoben:

- EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Bezüglich der Verträglichkeit wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
- Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten
- Häufigste UE
- UE von speziellem Interesse
 - Tumorlysesyndrom
 - Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Sekundäres Primärmalignom
 - Medikamenteninduzierte Leberschädigung
 - Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Studien mit Venetoclax

Tabelle 4-298: Ausmaß des Zusatznutzens für Mortalität

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
Mortalität			
Gesamtüberleben			Nicht quantifizierbar
n/N (%) ^d	39/131 (29,8)	3/14 (21,4)	
1-Jahres-Überlebensrate	88,3 %	92,3 %	
2-Jahres-Überlebensrate	71,4 %	68,4 %	
Median in Monaten [95 %-KI]	38,8 [34,1; NB]	NB [16,2; NB] ^e	

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung zur Studie		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
<p>a: Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden (59).</p> <p>b: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032</p> <p>c: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032</p> <p>d: Die Patienten für Teilpopulation I standen für das Gesamtüberleben im Median für 27,0 Monate (Studie M13-982) bzw. 17,2 Monate (Studie M14-032) unter Beobachtung, die für Teilpopulation II im Median für 18,0 Monate.</p> <p>e: Quartil des Kaplan-Meier-Schätzers lag bei 20,2 Monaten.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NB: nicht berechenbar</p>			

Tabelle 4-299: Ausmaß des Zusatznutzens für Morbidität

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)	
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c		
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt-Bewertung)				
n/N (%)	66/131 (50,4)	5/14 (35,7)	Nicht quantifizierbar	
1-Jahres-Rate	73,9 %	83,9 %		
2-Jahres-Rate	50,3 %	49,0 %		
Median in Monaten [95 %-KI]	24,7 [21,8; 30,2]	21,9 [8,1; NB]		
Gesamtansprechrage (gemäß Prüfarzt-Bewertung)				
n/N (%)	89/131 (67,9)	9/14 (64,3)		
Zeit bis zum ersten Ansprechen (gemäß Prüfarzt-Bewertung)				
n ^d	89	9		
Median in Monaten [Min; Max]	1,6 [0,7; 5,7]	2,6 [1,6; 11,0]		
Mittelwert (SD)	1,71 (1,00)	3,63 (2,95)		
Ansprechdauer (gemäß Prüfarzt-Bewertung)				
n/N (%) ^e	35/89 (39,3)	3/9 (33,3)		
Median in Monaten [95 %-KI]	33,2 [24,9; NB]	16,6 [10,1; NB]		
Komplette Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)				
n/N (%)	21/131 (16,0)	2/14 (14,3)		
Partielle Remissionsrate (gemäß Prüfarzt-Bewertung)				
n/N (%)	68/131 (51,9)	7/14 (50,0)		

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
Minimale Resterkrankungsrate			Nicht quantifizierbar
n/N (%)	33/131 (25,2)	3/14 (21,4)	
Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl^f			
N ^g /N ^h (%)	70/73 (95,9)	Nicht erhoben	
Median in Monaten [95 %-KI]	0,3 [0,3; 0,3]	Nicht erhoben	
Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung			
n/N (%)	59/131 (45,0)	6/14 (42,9)	
Median in Monaten [95 %-KI]	28,8 [21,0; NB]	22,5 [9,4; NB]	
<p>a: Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden (59).</p> <p>b: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032</p> <p>c: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032</p> <p>d: Anzahl an Patienten mit einem Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR</p> <p>e: Verlust des Ansprechens (Progression, Rezidiv oder Tod)</p> <p>f: Endpunkte nur in Studie M13-982 erhoben</p> <p>g: Patienten mit einem Ausgangswert der Gesamtlymphozytenanzahl $> 5 \times 10^9/L$ und einer 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl</p> <p>h: Es wurden nur Patienten mit einem Ausgangswert der Gesamtlymphozytenanzahl $> 5 \times 10^9/L$ in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die nie eine 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl erreichten, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Knochenmarksregeneration; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NB: nicht berechenbar; nPR: noduläre partielle Remission; PR: partielle Remission; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 4-300: Ausmaß des Zusatznutzens für Symptomatik

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
Symptomatik			
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)			
<i>Erschöpfung</i>			Nicht quantifizierbar
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-6,86 (23,46)	-16,67 (37,95)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-4,31 (23,53)	-15,81 (35,13)	

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>			Nicht quantifizierbar
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	0,72 (19,55)	-12,50 (25,00)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	2,61 (17,60)	-2,56 (11,48)	
<i>Schmerzen</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	1,42 (32,75)	-12,50 (15,96)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	0,14 (28,78)	-3,85 (18,20)	
<i>Atemlosigkeit</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-10,14 (25,21)	8,33 (16,67)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-0,29 (30,43)	-5,13 (38,12)	
<i>Schlaflosigkeit</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-7,25 (26,21)	-8,33 (16,67)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-4,06 (25,03)	-20,51 (32,03)	
<i>Appetitlosigkeit</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	0,72 (17,90)	-16,67 (33,33)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,16 (30,57)	-10,26 (25,04)	
<i>Verstopfung</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-2,17 (17,78)	-16,67 (19,25)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,45 (25,89)	-2,56 (28,74)	
<i>Diarrhö</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	5,07 (31,40)	-8,33 (16,67)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	7,89 (26,35)	12,82 (32,03)	
<i>Finanzielle Belastung</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-2,90 (25,17)	-8,33 (16,67)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-3,19 (23,35)	-2,56 (21,35)	

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
EQ-5D-VAS			Nicht quantifizierbar
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	11,12 (16,31)	10,25 (9,39)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	7,40 (21,67)	6,50 (26,78)	
MDASI^d			
<i>Symptom-Schweregrad</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-0,56 (1,32)	Nicht erhoben	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-0,01 (1,33)	Nicht erhoben	
<i>Symptom-Beeinträchtigung</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-1,20 (2,06)	Nicht erhoben	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-0,24 (2,73)	Nicht erhoben	
<p>a: Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden (59).</p> <p>b: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032</p> <p>c: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032</p> <p>d: Endpunkte nur in Studie M13-982 erhoben</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FV: finale Visite; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 4-301: Ausmaß des Zusatznutzens für Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Nicht quantifizierbar
EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)			
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	4,26 (22,16)	14,58 (23,94)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,25 (24,22)	3,85 (24,68)	

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c	
<i>Körperliche Funktion</i>			Nicht quantifizierbar
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	6,38 (15,65)	8,33 (17,53)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-1,46 (20,86)	9,74 (26,89)	
<i>Rollenfunktion</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	5,43 (27,23)	16,67 (23,57)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	1,74 (30,30)	24,36 (31,63)	
<i>Kognitive Funktion</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	-2,17 (15,56)	8,33 (16,67)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-3,48 (20,77)	7,69 (17,50)	
<i>Emotionale Funktion</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	5,25 (20,29)	4,17 (14,43)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	-1,55 (19,44)	3,85 (15,82)	
<i>Soziale Funktion</i>			
MW Änderung (Ausgangswert zu Woche 96) (SD)	14,13 (24,08)	8,33 (16,67)	
MW Änderung (Ausgangswert zu FV) (SD)	2,17 (27,62)	12,82 (22,72)	
<p>a: Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden (59).</p> <p>b: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032</p> <p>c: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FV: finale Visite; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 4-302: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit

Nutzendimension Endpunkt	Ergebniszusammenfassung		Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit: Anhaltungspunkt ^a)	
	Teilpopulation I ^b	Teilpopulation II ^c		
Verträglichkeit				
Gesamtrate UE				
n/N (%)	130/131 (99,2)	14/14 (100,0)	Kein zusätzlicher Schaden	
Gesamtrate SUE				
n/N (%)	75/131 (57,3)	7/14 (50,0)		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3				
n/N (%)	109/131 (83,2)	13/14 (92,9)		
UE, die zum Therapieabbruch führten				
n/N (%)	26/131 (19,8)	1/14 (7,1)		
UE von speziellem Interesse				
<i>Tumorlysesyndrom</i> n/N (%)	5/131 (3,8)	1/14 (7,1)		
<i>Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> n/N (%)	74/131 (56,5)	6/14 (42,9)		
<i>Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> n/N (%)	34/131 (26,0)	2/14 (14,3)		
<i>Sekundäres Primärmalignom</i> n/N (%)	36/131 (27,5)	2/14 (14,3)		
<i>Medikamenteninduzierte Leberschädigung</i> n/N (%)	0/131 (0)	0/14 (0)		
<i>Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> n/N (%)	35/131 (26,7)	6/14 (42,9)		
<p>a: Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes nur nicht vergleichende Studien als beste verfügbare Evidenz vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden (59).</p> <p>b: Gepoolte Daten aus Subpopulationen der Studien M13-982 und M14-032</p> <p>c: Daten aus einer Subpopulation der Studie M14-032</p> <p>CTCAE: gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Zusammenfassende Schlussfolgerung zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens

Die Analysen basieren für die Studie M13-982 auf dem DCO vom 15. Juni 2017 und für die Studie M14-032 auf dem DCO vom 26. Juli 2017.

Mortalität

Für die Bewertung der Nutzendimension Mortalität wird der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen.

Teilpopulation I

In der gepoolten Analyse der Studien M13-982 und M14-032 trat für Teilpopulation I bei 29,8 % der Patienten das Ereignis Tod auf. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 88,3 % und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 71,4 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde durch den Kaplan-Meier-Schätzer auf 38,8 Monate geschätzt.

Teilpopulation II

In Studie M14-032 trat für Teilpopulation II bei 21,4 % der Patienten das Ereignis Tod auf. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 92,3 % und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 68,4 %. Das mediane Gesamtüberleben wurde für diese Studie nicht erreicht. Das erste Quartil des Kaplan-Meier-Schätzers lag bei 20,2 Monaten.

Die Patienten für Teilpopulation I standen für das Gesamtüberleben im Median für 27,0 Monate (Studie M13-982) bzw. 17,2 Monate (Studie M14-032) unter Beobachtung, die für Teilpopulation II im Median für 18,0 Monate. Aufgrund der Beobachtungszeiten und der hohen Zahl der bis zum DCO überlebenden Patienten sind lediglich für Studie M13-982 und damit für Teilpopulation I Aussagen zu medianen Überlebenszeiten unter Behandlung mit Venetoclax möglich. Für ein ähnliches Patientenkollektiv wurden unter Anti-CLL-Behandlung mit dem BCRi Ibrutinib geschätzte Überlebensraten nach 26 Monaten von 70 % (Studie NCT01105247) bzw. nach 24 Monaten von 75 % (Studie RESONATE-17, NCT01744691) berichtet (81, 89) (für Ibrutinib wurde des Weiteren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60 % für Patienten mit R/R-CLL beschrieben (NCT01105247, NCT01109069 (90))). Die geschätzte Überlebensrate von 71,4 % nach 24 Monaten in der Teilpopulation I deutet für diese Patientenpopulation auf ein vergleichbares Überleben unter einer Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin. Patienten, die Ibrutinib aufgrund von Progress oder Unverträglichkeit absetzen müssen, haben normalerweise eine sehr kurze mediane Überlebenszeit von nur 3,1 Monaten (91). In der Teilpopulation II resultierte eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax mit 68,4 % ebenfalls in einer guten geschätzten Überlebensrate nach 24 Monaten.

Für die Nutzendimension Mortalität lässt sich daher sowohl für Teilpopulation I als auch Teilpopulation II **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Für die Bewertung der Nutzendimension Morbidität wurden im Dossier zusammenfassend patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die ein Ansprechen auf die Therapie, Progression der Erkrankung sowie die Symptomausprägung des Patienten betrachten.

Tiefes und schnelles Ansprechen unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

Teilpopulation I

Insgesamt zeigten 89 von 131 Patienten in der Teilpopulation I (gepoolte Analyse) nach der Bewertung durch den Prüfarzt ein Ansprechen (ORR: 67,9 %). Dabei wiesen 21 von 131 Patienten eine komplette Remission (CR-Rate (CR + CRi): 16,0 %) und 68 von 131 Patienten eine partielle Remission (PR-Rate (PR + nPR): 51,9 %) auf. Die mediane TTR in dieser Population betrug 1,6 Monate. Eine 50%ige Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl erreichten 70 von 73 Patienten in Teilpopulation I in Studie M13-982 (95,9 %), im Median wurde diese Reduktion in 0,3 Monaten erreicht. Eine MRD-Negativität zeigten insgesamt 33 von 131 Patienten in der Teilpopulation I (gepoolte Analyse) (MRD-Rate: 25,2 %).

Teilpopulation II

In der Teilpopulation II wurde für insgesamt 9 von 14 Patienten ein Ansprechen nach der Bewertung durch den Prüfarzt verzeichnet (ORR: 64,3 %). Für 2 von 14 Patienten konnte eine komplette Remission (CR-Rate (CR + Cri): 14,3 %) und für 7 von 14 Patienten eine partielle Remission (PR-Rate (PR + nPR): 50,0 %) gezeigt werden. Die mediane TTR in dieser Population betrug 2,6 Monate. Eine MRD-Negativität zeigten insgesamt 3 von 14 Patienten (MRD-Rate: 21,4 %).

Gesamtansprechen, partielle und komplette Remission sowie das Erreichen von MRD-Negativität bilden das Ansprechen auf eine Therapie ab. Von besonderer Bedeutung bei der Anti-CLL-Behandlung ist ein tiefes Ansprechen, welches bei einer kompletten Remission und insbesondere bei Erzielen von MRD-Negativität vorliegt. Bei Erreichen einer kompletten Remission kann dieses tiefe Ansprechen für den Patienten zu einer Symptomlinderung und damit in einem gesteigerten Wohlbefinden führen (92). Zu einem spürbar gesteigerten Wohlbefinden tragen beim Ansprechen auf eine Therapie die verminderte Tumorlast und das damit verbundene Abschwollen von Lymphknoten bei. Weiter beeinflusst ein tiefes Ansprechen den klinischen Verlauf einer Anti-CLL-Behandlung positiv, indem die Gefahr von Resistenzbildung verringert und der durch Neutropenien bedingten Infektionsanfälligkeit sowie der durch Anämien bedingten Fatigue entgegengewirkt wird. Ein vergleichbar tiefes Ansprechen mit einer kompletten Remission sowie MRD-Negativität konnte bisher nur durch sehr intensive Therapien mit Chemo-Immunkombinationen erreicht werden. Bei vorbehandelten Patienten mit CLL konnte mit der Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron mit oder ohne Rituximab hingegen nur bei 19 % bzw. 12 % der Patienten MRD-Negativität erzielt werden (93). Je nach Arzneistoffkombination sind Chemo-Immuntherapien aber für Patienten mit Komorbiditäten oft nicht geeignet (94).

Mit den seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Anti-CLL-Behandlungen mit Ibrutinib in der Monotherapie oder der Kombination aus Idelalisib und Rituximab werden in der Regel auch nur partielle Remissionen erreicht – komplette Remissionen sind sehr selten (89, 95-97). In einem ähnlichen Patientenkollektiv (Studie RESONATE-17, NCT01744691) erzielten 64 % der Patienten eine partielle Remission nach Ibrutinib-Monotherapie, aber keine komplette Remission (81). Bislang besteht die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung der CLL nur durch eine allogene Stammzelltransplantation (7).

Die Ergebnisse zur TTR – sowie ergänzend für Teilpopulation I die Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl in der Studie M13-982 – zeigen, dass unter Behandlung mit Venetoclax ein besonders schnelles Ansprechen erzielt wird. Die schnelle Reduktion der Tumormasse verringert die Gefahr, dass Therapieresistenzen oder aggressivere CLL-Formen entstehen (98). Die erwähnten weiteren positiven Auswirkungen eines tiefen Ansprechens sind für den Patienten schon zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung in Form einer Symptomlinderung spürbar.

Andauerndes Ansprechen und wenigen Therapiewechseln unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

Teilpopulation I

In Teilpopulation I (gepoolte Analyse) wurde eine mediane DOR von 33,2 Monaten (95 %-KI: [24,9; NB]) bestimmt. Bei 91,8 % der Patienten, die auf eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax ansprechen, lag nach zwölf Monaten ab Beginn des Ansprechens weiterhin ein Ansprechen vor, nach 24 Monaten lag die Rate bei 62,8 %. Das mediane PFS gemäß Prüfarzt betrug für die gepoolte Analyse 24,7 Monate (95 %-KI: [21,8; 30,2]), woraus sich nach 12 Monaten eine progressionsfreie Überlebensrate von 73,9 % ergab und nach 24 Monate eine Rate von 50,3 %. Die mediane TTNT der gepoolten Analyse für Teilpopulation I betrug 28,8 Monate (95 %-KI: [21,0; NB]).

Teilpopulation II

Für die Teilpopulation II aus Studie M14-032 wurde eine mediane DOR von 16,6 Monaten (95 %-KI: [10,1; NB]) erreicht. Nach 12 Monate lag die Rate bei 87,5 %, nach 24 Monaten bei 36,5 Monaten. Das mediane PFS gemäß Prüfarzt wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf 21,9 Monate geschätzt (95 %-KI: [8,1; NB]). Die progressionsfreie Überlebensrate lagen nach zwölf Monaten bei 83,9 %, nach 24 Monaten bei 49,0 %. Die mediane TTNT wurde auf 22,5 Monate geschätzt (95 %-KI: [9,4; NB]).

Die Ergebnisse zu DOR und PFS bestätigen ein andauerndes Ansprechen auf eine Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Ein über einen langen Zeitraum anhaltendes Ansprechen führt zu einer verminderten Symptomlast. Die Raten zu PFS nach zwölf Monaten deuten für beide Teilpopulationen, insbesondere im Vergleich zu klassischen antineoplastischen Chemo-Immuntherapien, auf eine relevante Verbesserung bezüglich einer andauernden symptomfreien Phase durch die Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin (61, 99, 100). Insbesondere für Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation

zeigten sich keine oder zumindest keine länger anhaltenden Effekte durch Chemo-Immuntherapien (94, 101).

Im Gegensatz zu konservativen Chemo-Immuntherapien oder zielgerichteten Therapien besteht mit Venetoclax erstmals die Perspektive auf eine Therapie mit einem tiefen Ansprechen und lang anhaltenden Remissionen. Vor allem Kombinationen von Venetoclax mit CD20-Antikörpern und BCRi stellen vielversprechende Anti-CLL-Behandlungen dar (102).

Weiter weisen die Ergebnisse zu PFS auf eine geringe Notwendigkeit eines Therapiewechsels unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax hin. Dieser Aspekt wird dadurch gestützt, dass ein Wechsel zu einer neuen Therapie erst zu einem späten Zeitpunkt nötig wird. Eine späte oder vollständig ausbleibende Notwendigkeit für einen Therapiewechsel ist von hoher Patientenrelevanz, da jede neue Anti-CLL-Behandlung für Patienten mit Stress, Aufwand und Angst verbunden ist (101). Herauszustellen ist, dass insbesondere für die in den Studien eingeschlossenen Hochrisikopatienten kürzere Abstände zwischen unterschiedlichen Therapien die Regel sind (103). Ein Wechsel zu einer Stammzelltransplantation wird für Hochrisikopatienten als einzige Möglichkeit eines kurativen Ansatzes gesehen. Das tiefe und dauerhafte Ansprechen unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax wird als wichtiger Beitrag bewertet, um bei den betroffenen Hochrisikopatienten den für eine kurative Stammzelltransplantation benötigten sehr guten Allgemeinzustand mit einer Remission zu erreichen.

Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

Teilpopulation I

In der gepoolten Analyse des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) für Teilpopulation I wurde zu Woche 96 und zum Zeitpunkt der finalen Visite im Mittel für die Kategorien Erschöpfung, Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit und finanzielle Belastung eine Verbesserung erreicht, welche bei der Kategorie Atemlosigkeit zu Woche 96 klinisch relevant war. Für die Kategorien Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit sowie Diarrhö ergab sich zu Woche 96 und zum Zeitpunkt der finalen Visite im Durchschnitt eine geringfügige, nicht klinisch relevante Verschlechterung. Für die Kategorie Verstopfung lag im Mittel zu Woche 96 eine Verbesserung vor, zum Zeitpunkt der finalen Visite eine Verschlechterung; die beiden Veränderungen waren nicht klinisch relevant.

Für die Patienten der Teilpopulation I (gepoolte Analyse) konnte auf der EQ-5D-VAS im Mittel eine Verbesserung zum Zeitpunkt der finalen Visite (Verbesserung um 7,40 Punkte) und zum finalen Erhebungszeitpunkt zu Woche 96 (Verbesserung um 11,12 Punkte) gegenüber dem gemittelten Ausgangswert erzielt werden.

In Teilpopulation I (Studie M13-982) wurde für die Bewertung der Symptomschwere und der damit einhergehenden Beeinträchtigung der MDASI erhoben. Zum Zeitpunkt der finalen Visite und zum finalen Erhebungszeitpunkt zu Woche 96 wurde jeweils eine Verbesserung

bezüglich Symptom-Schweregrad und Symptom-Beeinträchtigung gegenüber dem gemittelten Ausgangswert erreicht.

Die zeitlichen Verläufe (mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30, die EQ-5D-VAS sowie den MDASI spiegeln für Teilpopulation I einen Trend zur Verbesserung wider.

Teilpopulation II

Bezüglich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 trat für die Patienten in Teilpopulation II in den Kategorien Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung sowie finanzielle Beeinträchtigung sowohl zu Woche 96 als auch zur finalen Visite eine Verbesserung auf, die für Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit sowie Verstopfung jeweils zu Erhebungszeitpunkt Woche 96 und/oder finaler Visite klinisch relevant war. Für die Kategorie Atemlosigkeit lag im Mittel zu Woche 96 eine Verschlechterung vor, zum Zeitpunkt der finalen Visite eine Verbesserung; die beiden Veränderungen waren nicht klinisch relevant. Für die Kategorie Diarrhö lag im Mittel zu Woche 96 eine Verbesserung vor, zum Zeitpunkt der finalen Visite eine Verschlechterung; die Verschlechterung zum Zeitpunkt der finalen Visite war klinisch relevant.

Auf der EQ-5D-VAS konnte für Teilpopulation II zum Zeitpunkt der finalen Visite und zum finalen Erhebungszeitpunkt zu Woche 96 jeweils eine Verbesserung erreicht werden, die zu Woche 96 klinisch relevant war.

Für Patienten der Teilpopulation II (Studie M14-032) wurde der MDASI nicht erhoben.

Für Teilpopulation II ist bezüglich der zeitlichen Verläufe (mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 ebenfalls ein Trend zur Verbesserung zu beobachten, der teils klinisch relevant ist. So zeigte sich für die Appetitlosigkeit ab Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung die fast durchgängig bis Woche 96 beibehalten wurde.

Die Ergebnisse anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS sowie ergänzend für Teilpopulation I durch den MDASI zeigen eine Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Die Verbesserung der Symptomatik ist auf das schnelle Ansprechen unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax zurückzuführen: Zusammengefasst ist die, durch den Patienten wahrnehmbare, positive Auswirkung auf relevante Symptome der CLL sowie auf dadurch hervorgerufene Beeinträchtigungen des Alltags unmittelbar patientenrelevant. Die u. a. durch die CLL-bedingte Anämie verursachten Symptome Erschöpfung, Schmerz, Atemlosigkeit und Schlaflosigkeit stellen für Patienten eine schwere Beeinträchtigung dar. Eine Linderung dieser Symptomatik ermöglicht den Patienten, wieder in den normalen Lebensalltag zurück zu finden. Als besonders wichtigen positiven Einfluss auf die Beeinträchtigung des Alltags ist dabei die Verbesserung der Erschöpfung in den Skalen des EORTC QLQ-C30 hervorzuheben.

Zusammengefasst lässt sich aufgrund des tiefen, schnellen und andauernden Ansprechens, wenigen Therapiewechsel sowie der Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax für die Nutzendimension Morbidität sowohl für Teilpopulation I als auch Teilpopulation II **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Bewertung der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden im Dossier PRO aus dem EORTC-Fragebogen dargestellt, die Aussagen über die Verbesserung oder den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen.

Klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax

Teilpopulation I

Für die Patienten der Teilpopulation I wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in den Studien M13-982 und M14-032 erhoben. Die gepoolte Analyse zeigte im Mittel sowohl zu Woche 96 als auch zum Zeitpunkt der finalen Visite eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der Funktionsskalen Rollenfunktion und soziale Funktion erzielten die Patienten zu beiden dargestellten Zeitpunkten eine Verbesserung, diese Verbesserung war für soziale Funktion zu Woche 96 klinisch relevant. Für die Funktionsskalen körperliche Funktion und emotionale Funktion wurde für die Patienten zu Woche 96 eine Verbesserung und zum Zeitpunkt der finalen Visite eine Verschlechterung verzeichnet, die Veränderung war jedoch jeweils nicht klinisch relevant. In der kognitiven Funktion konnte für beide Zeitpunkte eine geringe Verschlechterung unterhalb der klinischen Relevanzschwelle beobachtet werden.

Die zeitlichen Verläufe (mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 spiegeln für Teilpopulation I einen Trend zur Verbesserung wider, der teils klinisch relevant ist. Für die Funktionsskala soziale Funktion war die Verbesserung ab Woche 36 klinisch relevant und dieser Effekt hielt bis Woche 96 an.

Teilpopulation II

Auch für die Patienten der Teilpopulation II wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in der Studie M14-032 erhoben. Es konnte für Teilpopulation II in allen Funktionsskalen im Mittel eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert gezeigt werden. Für die Funktionsskala Rollenfunktion war diese Verbesserung zu beiden dargestellten Zeitpunkten (Woche 96, finale Visite) klinisch relevant; für den globalen Gesundheitsstatus war die Verbesserung zu Woche 96 und für die soziale Funktion zum Zeitpunkt der finalen Visite klinisch relevant.

Auch für Teilpopulation II zeigen die zeitlichen Verläufe (mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 einen Trend zur Verbesserung, der teils klinisch relevant ist

(Rollenfunktion). Für die Funktionsskala Rollenfunktion war die Verbesserung ab Woche 24 klinisch relevant und dieser Effekt hielt bis Woche 96 an.

Die Ergebnisse der PRO, bestimmt anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigen eine generelle Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Eine durch den Patienten wahrnehmbare, positive Auswirkung auf die Lebensqualität ist direkt patientenrelevant. So unterstützen die verbesserten Funktionen (Rollenfunktion und soziale Funktion) den Patienten, in seinem sozialen Umfeld zu interagieren, optimistischer in die Zukunft zu blicken oder ggf. wieder arbeiten zu gehen. Die Verbesserung der sozialen Funktion und Rollenfunktion gemäß des EORTC QLQ-C30 spricht für ein verbessertes eigenes Wohlbefinden sowie für einen gesteigerten positiven Einfluss auf das soziale Umfeld. Das schnelle, tiefe und andauernde Ansprechen wirkt sich somit auf eine gesteigerte Lebensqualität in für CLL-Patienten wichtigen Bereichen aus.

Zusammengefasst lässt sich aufgrund der teilweise klinisch relevanten Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität unter Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax für die Nutzendimension Lebensqualität sowohl für Teilpopulation I als auch Teilpopulation II **ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Verträglichkeit

Es traten im Verlauf der Studien keine Ereignisse auf, die im Vergleich zu vorhandenen Arzneimitteltherapien der CLL auf einen zusätzlichen Schaden einer Anti-CLL-Behandlung in den beiden Teilpopulationen mit Venetoclax schließen lassen. Die bislang mit Venetoclax behandelten Patientenpopulationen vertrugen die Therapie mit Venetoclax gut. Höhergradige Nebenwirkungen waren meist Zytopenien, die sich aber im Laufe der Behandlung verbesserten, da das Knochenmark nicht mehr mit CLL-Zellen infiltriert war (60, 104). Die unter der Therapie mit Venetoclax beobachteten Neutropenien, Infektionen und sekundären Primärmalignome sind aufgrund der Dauer und Schwere der Erkrankung sowie der hohen Anzahl an Vortherapien zu erwarten gewesen.

Es ist für die Nutzendimension Verträglichkeit sowohl für Teilpopulation I als auch Teilpopulation II auf **keinen zusätzlichen Schaden** zu schließen.

Subgruppen

Für die deskriptiven Subgruppenanalysen wird nicht davon ausgegangen, dass durch eine Merkmalsausprägung das Ausmaß eines Ergebnisses relevant beeinflusst wird. Mögliche Unterschiede werden als zufällige Ergebnisse gewertet.

Abschließende Bewertung

Trotz der Optimierung von klassischen antineoplastischen Anti-CLL-Behandlungen und dem Erfolg der seit einigen Jahren verfügbaren zielgerichteten Therapien gibt es insbesondere bei CLL-Erstlinien-Patienten, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind, einen therapeutischen Bedarf, da für diese Patienten keine aktive Therapieoption außer Venetoclax zur Verfügung steht.

Venetoclax als Monotherapie schließt die Versorgungslücke der CLL-Erstlinien-Patienten, die eine del(17p) und/oder TP53mut aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind, sowie die der Rezidivpatienten, die starke infusionsbedingte Reaktionen auf Rituximab haben oder eine Infusionstherapie ablehnen.

Grundlage dafür, dass Venetoclax insbesondere die genannte Versorgungslücke schließen kann, ist der neuartige Wirkmechanismus. Dieser ist auf das antiapoptotische B-Zell-Lymphom-2-Protein (Bcl-2) und die durch Bcl-2 direkt beeinflusste Apoptoseinduktion gerichtet: Venetoclax stellt die Apoptosefähigkeit von CLL-Zellen wieder her, wodurch diese malignen Zellen sehr rasch absterben und es dadurch zu einer schnellen Abnahme der Tumorlast kommt. Weiter ist die Wirksamkeit durch eine unmittelbare Apoptoseinduktion unabhängig von mehrstufigen vorgeschalteten Signalweiterleitungsprozessen oder bspw. der Funktionsfähigkeit des TP53. Das heißt, Venetoclax kann seine Wirkung auch bei einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation entfalten und ist aus dem gleichen Grund bei weiteren Resistenzen gegenüber anderen Anti-CLL-Behandlungen – z. B. solchen, die den B-Zell-Rezeptor-Signalweg inhibieren (Ibrutinib, Idelalisib) – wirksam (61, 98).

Aus Sicht des CHMP waren die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax ausreichend, um Venetoclax (Venclyxto®) im Rahmen des Zulassungsverfahrens (EU/1/16/1138) ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bescheinigen. In den USA erhielt Venetoclax von der FDA die Bezeichnung „breakthrough therapy“, wodurch ein beschleunigtes Verfahren zu einer Marktzulassung am 11. April 2016 führte (105, 106).

Zur Beantwortung der Fragestellungen für Venetoclax als Monotherapie liegen zwei nicht vergleichende Studien vor: Studie M13-982 und Studie M14-032. Für Teilpopulation I des vorliegenden Anwendungsgebietes kann Evidenz aus Subpopulationen der beiden Studien M13-982 und M14-032 präsentiert werden; für Teilpopulation II aus einer Subpopulation der Studie M14-032. Da für beide Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebietes als beste verfügbare Evidenz Studien der Evidenzstufe IV vorliegen, werden für die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Aussagen abgeleitet, die jeweils als Anhaltspunkt gewertet werden (59). Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung wird für Teilpopulation I und II ein Zusatznutzen für Venetoclax als Monotherapie gesehen. Da diese Studien keinen Vergleich gegen einen aktiven Komparator beinhalten, wird der Zusatznutzen für die betreffenden Populationen als nicht quantifizierbar bewertet.

Die Daten für beide Teilpopulationen zeigen, dass Venetoclax

- ein tiefes und schnelles Ansprechen bewirkt,
- ein andauerndes Ansprechen mit nur geringer Symptomlast und wenigen Therapiewechseln erzielt,
- zu einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik führt und
- eine klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität ermöglicht.

Des Weiteren konnten im Verlauf der Studien keine Ereignisse aufgezeigt werden, die auf einen zusätzlichen Schaden durch Behandlung mit Venetoclax als Monotherapie schließen lassen.

Zusammenfassend ist für Venetoclax, angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten (Teilpopulation I), bzw. angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat (Teilpopulation II), **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten.**

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-303: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten	Nicht quantifizierbar
Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	Nicht quantifizierbar
17p: kurzer Arm von Chromosom 17; BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CLL: chronische lymphatische Leukämie; TP53: Gen des Tumorsuppressorproteins 53	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die Recherchen nach weiteren Untersuchungen lieferte die beste verfügbare Evidenz in Form der pivotalen Zulassungsstudie M13-982 und der supportiven Studie M14-032. Die pivotale Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 sind nicht randomisierte, nicht kontrollierte, offene Interventionsstudien zur Anti-CLL-Behandlung mit Venetoclax. Höhere Evidenz in Form von RCT oder nicht randomisierten vergleichenden Studien konnten anhand von Recherchen nicht identifiziert werden.

Ein hoher therapeutischer Bedarf ist bei erwachsenen CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufweisen und für eine Therapie mit einem BCRi nicht geeignet sind oder auf diesen nicht angesprochen haben, bzw. bei erwachsenen CLL-Patienten ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, gegeben. Dazu kann anhand der derzeitigen Datenlage eine hohe Wirksamkeit der CLL-Behandlung mit Venetoclax nachgewiesen werden. Diese Konstellation führte zu den Bestrebungen des CHMP und der Europäischen Kommission und FDA, Venetoclax als neue und verträgliche CLL-Therapie schnell für die betroffenen Patienten mit der genannten Indikation verfügbar zu machen. Im Rahmen einer engmaschigen Pharmakovigilanz wird die Verträglichkeit und Sicherheit der Medikamente unter Prüfbedingungen weiter überwacht.

Die pivotale Studie M13-982 und die supportive Studie M14-032 sind gemäß § 5 Absatz 3 AM-NutzenV und Methodenpapier des IQWiG als die beste verfügbare Evidenz für eine nicht quantifizierbare Bewertung Nutzens von Venetoclax zur Anti-CLL-Behandlung heranzuziehen (59).

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quelle
M13-982 (NCT01889186)	Studienprotokoll (107) Interimstudienbericht (11) Statistischer Analyseplan (108) Registereinträge (64-68) Analysen (71-74) Publikationen (60, 61)
M14-032 (NCT02141282)	Studienprotokoll (109) Interimstudienbericht (12) Statistischer Analyseplan (110) Registereinträge (69, 70) Analysen (72, 73, 75-78) Publikationen (62, 63)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 10/2018) - Venetoclax. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-304 – Venetoclax zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-170 – Venetoclax in Kombination mit Rituximab zur Therapie der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). 2017.
4. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1050-6.
5. European Society for Medical Oncology (ESMO). eUpdate - Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. 2017. Verfügbar unter: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>. [Zugriff am: 09.10.2018]
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 - März 2018, AWMF Registernummer: 018-032OL. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 15.10.2018]
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-ctl.pdf>. [Zugriff am: 15.10.2018]
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A16-60). 2016. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1702/Nutzenbewertung-IQWiG-Ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf>. [Zugriff am: 09.10.2018]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Venetoclax. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1760/2017-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Venetoclax-2017-01-01-D-266.pdf. [Zugriff am: 09.10.2018]
10. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the

- National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
11. AbbVie Inc. (AbbVie). 3rd Interim Clinical Study Report M13-982 (17.05.2018). 2018.
 12. AbbVie Inc. (AbbVie). 5th Interim Clinical Study Report M14-032 (07.03.2018). 2018.
 13. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre ME, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol*. 2015;22(3):e148-56.
 14. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en-0.pdf. [Zugriff am: 23.10.2018]
 15. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
 16. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry. 2007. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/drugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM071590.pdf>. [Zugriff am: 23.10.2018]
 17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung. 2013.
 18. Amit O, Bushnell W, Dodd L, Roach N, Sargent D. Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint. *Oncologist*. 2010;15(5):492-5.
 19. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2820-2.
 20. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
 21. Shipp MA, Harrington D. P., Brittinger G., et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
 22. Castillo J, Perez K. The role of ofatumumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia resistant to previous therapies. *J Blood Med*. 2010;1:1-8.
 23. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Decitabin. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.10.2018]
 25. Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, Evans PA, O'Connor SJ, Doughty C, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood*. 2016;128(24):2770-3.

26. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, Böttcher S, Ghia P, Zehnder JL, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. 2007;21(5):956-64.
27. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, Villamor N, Letestu R, Nomdedeu J, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia*. 2016;30(4):929-36.
28. Rawstron AC, Böttcher S, Letestu R, Villamor N, Fazi C, Kartsios H, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia*. 2013;27(1):142-9.
29. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3758-65.
30. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medical products in man. 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf. [Zugriff am: 23.10.2018]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Blinatumomab. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab.pdf. [Zugriff am: 09.10.2018]
32. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017;92(9):946-65.
33. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood*. 2014;123(24):3727-32.
34. Montserrat E. Treatment of chronic lymphocytic leukemia: achieving minimal residual disease-negative status as a goal. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2884-5.
35. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
36. Raponi S, Della Starza I, De Propriis MS, Del Giudice I, Mauro FR, Marinelli M, et al. Minimal residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia patients. A comparative analysis of flow cytometry and ASO IgH RQ-PCR. *Br J Haematol*. 2014;166(3):360-8.
37. Shanafelt TD. Predicting clinical outcome in CLL: how and why. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:421-9.
38. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*. 2010;116(14):2438-47.

39. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101-10.
40. Farren TW, Giustiniani J, Fanous M, Liu F, Macey MG, Wright F, et al. Minimal residual disease detection with tumor-specific CD160 correlates with event-free survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J.* 2015;5:e273.
41. Böttcher S, Hallek M, Ritgen M, Kneba M. The role of minimal residual disease measurements in the therapy for CLL: is it ready for prime time? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(2):267-88.
42. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2971-9.
43. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36.
44. EuroQol Research Foundation (EuroQol). How to use EQ-5D. 2018 [27.09.2018]; Verfügbar unter: <https://euroqol.org/>.
45. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res.* 2015;24(12):2895-906.
46. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health.* 2012;15(2):305-11.
47. Teckle P, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B, Gelmon K, et al. Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:203.
48. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV). 2017. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 23.10.2018]
49. Cleeland CS. The M. D. Anderson Symptom Inventory - User Guide ▪ Version 1. 2009.
50. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer.* 2000;89(7):1634-46.
51. Aktas A, Walsh D, Kirkova J. The psychometric properties of cancer multisymptom assessment instruments: a clinical review. *Support Care Cancer.* 2015;23(7):2189-202.
52. Schmidt H, Cleeland CS, Bauer A, Landenberger M, Jahn P. Symptom burden of cancer patients: validation of the German M. D. Anderson Symptom Inventory: a cross-sectional multicenter study. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(1):117-25.
53. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
54. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res.* 1994;3(5):353-64.

55. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
56. Determann MM, Kollenbaum VE, Henne-Bruns D. Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC-QLQ-C30 für die psychoonkologische Outcomeforschung. *Zentralbl Chir.* 2004;129(1):14-7.
57. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(7):1289-98.
58. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2)-Step 5 (EMA/CHMP/ICH/135/1995). 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r1-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf. [Zugriff
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden – Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 09.10.2018]
60. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1973-80.
61. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2016;17(6):768-78.
62. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65-75.
63. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood.* 2018;131(15):1704-11.
64. ClinicalTrials.gov. NCT01889186 (M13-982) - Titel: A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. 2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01889186>. [Zugriff am: 12.09.2018]
65. EU-CTR. 2012-004027-20 (M13-982) - Titel: A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004027-20/DE>. [Zugriff am: 13.09.2018]
66. ICTRP. DRKS00005494 (M13-982) - Titel: A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494>. [Zugriff am: 13.09.2018]
67. ICTRP. NCT01889186 (M13-982) - Titel: A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects With Relapsed/Refractory or

- Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186>. [Zugriff am: 13.09.2018]
68. PharmNet.Bund. 2012-004027-20 (M13-982) - Titel: A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed / Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. 0000. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>. [Zugriff am: 14.09.2018]
69. ClinicalTrials.gov. NCT02141282 (M14-032) - Titel: A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. 2018. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282>. [Zugriff am: 12.09.2018]
70. ICTRP. NCT02141282 (M14-032) - Titel: A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282>. [Zugriff am: 13.09.2018]
71. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kaplan-Meier-Kurven der Analysen der Studie M13-982 (Datenschnitt: 15.6.2017) - Teilpopulation I. 2018.
72. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Gepoolte Analysen der Studien M13-982 (Datenschnitt: 15.6.2017) und M14-032 (Datenschnitt: 26.7.2017) - Teilpopulation I. 2018.
73. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kaplan-Meier-Kurven der gepoolten Analysen der Studien M13-982 (Datenschnitt: 15.6.2017) und M14-032 (Datenschnitt: 26.7.2017) - Teilpopulation I. 2018.
74. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen der Studie M13-982 (Datenschnitt: 15.6.2017) - Teilpopulation I. 2018.
75. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kaplan-Meier-Kurven der Analysen der Studie M14-032 (Datenschnitt: 26.07.2017) - Teilpopulation I. 2018.
76. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen der Studie M14-032 (Datenschnitt: 26.07.2017) - Teilpopulation I. 2018.
77. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kaplan-Meier-Kurven der Analysen der Studie M14-032 (Datenschnitt: 26.07.2017) - Teilpopulation II. 2018.
78. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Analysen der Studie M14-032 (Datenschnitt: 26.07.2017) - Teilpopulation II. 2018.
79. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.10.2018]
80. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105(11):1684-92.
81. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion

- (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1409-18.
82. Andersen CL, Tesfa D, Siersma VD, Sandholdt H, Hasselbalch H, Bjerrum OW, et al. Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study. *J Intern Med*. 2016;279(6):566-75.
83. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood*. 2015;126(5):573-81.
84. Beiggi S, Johnston JB, Seftel MD, Pitz MW, Kumar R, Banerji V, et al. Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study. *Br J Cancer*. 2013;109(5):1287-90.
85. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):904-10.
86. Maurer C, Langerbeins P, Bahlo J, Cramer P, Fink AM, Pflug N, et al. Effect of first-line treatment on second primary malignancies and Richter's transformation in patients with CLL. *Leukemia*. 2016;30(10):2019-25.
87. European Commission (EC). Community register of medicinal products for human use: Product information - venetoclax. 2018. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1138.htm>. [Zugriff am: 26.09.2018]
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4425/2017-06-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-266_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.10.2018]
89. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42.
90. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910-9.
91. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125(13):2062-7.
92. Eichhorst BF, Busch R, Obwandner T, Kuhn-Hallek I, Herschbach P, Hallek M, et al. Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine plus cyclophosphamide or fludarabine alone for first-line therapy: a study by the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1722-31.
93. Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, Pettitt A, Sayala HA, Rawstron AC, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011;152(5):570-8.
94. Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy MS, Wickham N, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic

- lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013;27(5):1172-4.
95. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007.
 96. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23.
 97. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.
 98. Anderson MA, Deng J, Seymour JF, Tam C, Kim SY, Fein J, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood*. 2016;127(25):3215-24.
 99. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756-65.
 100. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4070-8.
 101. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
 102. Cramer P, Langerbeins P, Hallek M. Combination of Targeted Drugs to Control Chronic Lymphocytic Leukemia: Harnessing the Power of New Monoclonal Antibodies in Combination With Ibrutinib. *Cancer J*. 2016;22(1):62-6.
 103. Rossi D. Venetoclax: a new weapon to treat high-risk CLL. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):690-1.
 104. Davids MS, Gerecitano JF, Potluri J, Cerri E, Kim SY, Steinberg M, et al. Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol*. 2016;34(15s).
 105. Food and Drug Administration (FDA). NDA 208573 - Accelerated Approval. 2016. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2016/208573Orig1s000ltr.pdf. [Zugriff am: 23.10.2018]
 106. Food and Drug Administration (FDA). IND 110159 Grant - Breakthrough Therapy Designation. 2015.
 107. AbbVie Inc. (AbbVie). Clinical Study Protocol M13-982 (28.02.2017). 2017.
 108. AbbVie Inc. (AbbVie). Statistical Analysis Plan M13-982 (27.04.2018). 2018.
 109. AbbVie Inc. (AbbVie). Clinical Study Protocol M14-032 (13.09.2016). 2016.
 110. AbbVie Inc. (AbbVie). Statistical Analysis Plan M14-032 (16.02.2018). 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase (Embase Classic+Embase – 1947 to 2018 September 11)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	1947 to 2018 September 11
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	111.716
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	41.372
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	67.845
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	17.672
5	CLL*.mp.	24.734
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	136.302
7	exp venetoclax/	1.545
8	venetoclax*.mp.	1.591
9	venclyxto*.mp.	5
10	venclaxta*.mp.	47
11	ABT-199*.mp.	936
12	ABT199*.mp.	68
13	GDC-0199*.mp.	146
14	GDC0199*.mp.	1
15	RG7601*.mp.	3
16	RG-7601*.mp.	3
17	1257044-40-8.rn.	1403
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.820
19	6 and 18	865

Datenbankname	Medline (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) – 1946 to September 11, 2018)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	1946 to September 11, 2018
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	69.363
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	20.232
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	35.943
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	19.450
5	CLL*.mp.	14.022
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	84.587
7	venetoclax*.mp.	452
8	venclyxto*.mp.	0
9	venclaxta*.mp.	10
10	ABT-199*.mp.	241

#	Suchbegriff	Ergebnis
11	ABT199*.mp.	20
12	GDC-0199*.mp.	22
13	GDC0199*.mp.	0
14	RG7601*.mp.	1
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.rn.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	553
18	6 and 17	270

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials – August 2018, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews – 2005 to September 5, 2018, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects – 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment – 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database – 1st Quarter 2016)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	Siehe Datenbankname
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	1.633
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	1.345
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	1.980
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	750
5	CLL*.mp.	1.138
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.394
7	venetoclax*.mp.	114
8	venclxyto*.mp.	0
9	venclxeta*.mp.	1
10	ABT-199*.mp.	24
11	ABT199*.mp.	3
12	GDC-0199*.mp.	8
13	GDC0199*.mp.	1
14	RG7601*.mp.	0
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.mp.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	116
18	6 and 17	58

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Embase (Embase Classic+Embase – 1947 to 2018 September 11)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	1947 to 2018 September 11
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	111.716
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	41.372
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	67.845
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	17.672
5	CLL*.mp.	24.734
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	136.302
7	exp venetoclax/	1.545
8	venetoclax*.mp.	1.591
9	venclyxto*.mp.	5
10	venclexta*.mp.	47
11	ABT-199*.mp.	936
12	ABT199*.mp.	68
13	GDC-0199*.mp.	146
14	GDC0199*.mp.	1
15	RG7601*.mp.	3
16	RG-7601*.mp.	3
17	1257044-40-8.rn.	1403
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.820
19	6 and 18	865

Datenbankname	Medline (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) – 1946 to September 11, 2018)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	1946 to September 11, 2018
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	69.363
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	20.232
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	35.943
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	19.450
5	CLL*.mp.	14.022
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	84.587
7	venetoclax*.mp.	452
8	venclyxto*.mp.	0
9	venclexta*.mp.	10
10	ABT-199*.mp.	241

#	Suchbegriff	Ergebnis
11	ABT199*.mp.	20
12	GDC-0199*.mp.	22
13	GDC0199*.mp.	0
14	RG7601*.mp.	1
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.rn.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	553
18	6 and 17	270

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials – August 2018, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews – 2005 to September 5, 2018, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects – 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment – 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database – 1st Quarter 2016)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	Siehe Datenbankname
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	1.633
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	1.345
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	1.980
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	750
5	CLL*.mp.	1.138
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.394
7	venetoclax*.mp.	114
8	venclxyto*.mp.	0
9	venclxeta*.mp.	1
10	ABT-199*.mp.	24
11	ABT199*.mp.	3
12	GDC-0199*.mp.	8
13	GDC0199*.mp.	1
14	RG7601*.mp.	0
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.mp.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	116
18	6 and 17	58

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Datenbankname	Embase (Embase Classic+Embase – 1947 to 2018 September 11)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	1947 to 2018 September 11
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	111.716
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	41.372
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	67.845
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	17.672
5	CLL*.mp.	24.734
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	136.302
7	exp venetoclax/	1.545
8	venetoclax*.mp.	1.591
9	venclyxto*.mp.	5
10	venclexta*.mp.	47
11	ABT-199*.mp.	936
12	ABT199*.mp.	68
13	GDC-0199*.mp.	146
14	GDC0199*.mp.	1
15	RG7601*.mp.	3
16	RG-7601*.mp.	3
17	1257044-40-8.rn.	1403
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.820
19	6 and 18	865

Datenbankname	Medline (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) – 1946 to September 11, 2018)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	1946 to September 11, 2018
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	69.363
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	20.232
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	35.943
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	19.450
5	CLL*.mp.	14.022
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	84.587
7	venetoclax*.mp.	452
8	venclyxto*.mp.	0
9	venclexta*.mp.	10
10	ABT-199*.mp.	241

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

#	Suchbegriff	Ergebnis
11	ABT199*.mp.	20
12	GDC-0199*.mp.	22
13	GDC0199*.mp.	0
14	RG7601*.mp.	1
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.rn.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	553
18	6 and 17	270

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials – August 2018, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews – 2005 to September 5, 2018, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects – 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment – 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database – 1st Quarter 2016)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	Siehe Datenbankname
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	1.633
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	1.345
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	1.980
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	750
5	CLL*.mp.	1.138
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.394
7	venetoclax*.mp.	114
8	venclxyto*.mp.	0
9	venclxeta*.mp.	1
10	ABT-199*.mp.	24
11	ABT199*.mp.	3
12	GDC-0199*.mp.	8
13	GDC0199*.mp.	1
14	RG7601*.mp.	0
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.mp.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	116
18	6 and 17	58

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Embase (Embase Classic+Embase – 1947 to 2018 September 11)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	1947 to 2018 September 11
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	111.716
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	41.372
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	67.845
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	17.672
5	CLL*.mp.	24.734
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	136.302
7	exp venetoclax/	1.545
8	venetoclax*.mp.	1.591
9	venclyxto*.mp.	5
10	venclerxa*.mp.	47
11	ABT-199*.mp.	936
12	ABT199*.mp.	68
13	GDC-0199*.mp.	146
14	GDC0199*.mp.	1
15	RG7601*.mp.	3
16	RG-7601*.mp.	3
17	1257044-40-8.rn.	1403
18	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.820
19	6 and 18	865

Datenbankname	Medline (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) – 1946 to September 11, 2018)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	1946 to September 11, 2018
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	69.363
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	20.232
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	35.943
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	19.450
5	CLL*.mp.	14.022
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	84.587
7	venetoclax*.mp.	452
8	venclyxto*.mp.	0
9	venclerxa*.mp.	10
10	ABT-199*.mp.	241

#	Suchbegriff	Ergebnis
11	ABT199*.mp.	20
12	GDC-0199*.mp.	22
13	GDC0199*.mp.	0
14	RG7601*.mp.	1
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.rn.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	553
18	6 and 17	270

Datenbankname	Cochrane (EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials – August 2018, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews – 2005 to September 5, 2018, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects – 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment – 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database – 1st Quarter 2016)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12. September 2018
Zeitsegment	Siehe Datenbankname
Suchfilter	Kein Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	1.633
2	chronic lymph* leuk?emia.mp.	1.345
3	(chronic* and lymph* and leuk?em*).mp.	1.980
4	(chronic* and B-cell* and leuk?em*).mp.	750
5	CLL*.mp.	1.138
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.394
7	venetoclax*.mp.	114
8	venclxyto*.mp.	0
9	venclxeta*.mp.	1
10	ABT-199*.mp.	24
11	ABT199*.mp.	3
12	GDC-0199*.mp.	8
13	GDC0199*.mp.	1
14	RG7601*.mp.	0
15	RG-7601*.mp.	0
16	1257044-40-8.mp.	0
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	116
18	6 and 17	58

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.09.2018
Suchstrategie	Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta [Intervention] AND Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition]
Treffer	47

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.09.2018
Suchstrategie	(Venetoclax OR “ABT 199” OR “ABT-199” OR ABT199 OR “GDC 0199” OR “GDC-0199” OR GDC0199 OR RG7601 OR “RG 7601” OR “RG-7601” OR Venclyxto OR Venclexta) AND (“Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “Chronic-Lymphocytic-Leukemia” OR “Chronic Lymphatic Leukemia” OR “Chronic-Lymphatic-Leukemia” OR “Lymphatic Leukemia” OR “Lymphatic-Leukemia” OR “CLL”)
Treffer	14

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.09.2018
Suchstrategie	Da in der Recherche im WHO-Register nur eine begrenzte Anzahl an Suchbegriffen verknüpft werden können, wurde die Suche in mehrere Einzelsuchen aufgeteilt; die Duplikate wurden anschließend entfernt: 1) Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 (252 Einträge für 146 Studien) 2) GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 (69 Einträge für 26 Studien) 3) RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta (20 Einträge für 7 Studien)
Treffer	146 (ohne Duplikate)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	14.09.2018
Suchstrategie	<p>Da in der Recherche bei PharmNet.Bund nur eine begrenzte Anzahl an Suchbegriffen verknüpft werden können, wurde die Suche in mehrere Einzelsuchen aufgeteilt; die Duplikate wurden anschließend entfernt:</p> <p>1) ?Venetoclax? [Textfelder] OR ?ABT-199? [Textfelder] OR ?ABT199? [Textfelder] OR ?GDC-0199? [Textfelder] OR ?GDC0199? [Textfelder] OR ?RG7601? [Textfelder] OR ?RG-7601? [Textfelder] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Textfelder] (15 Treffer)</p> <p>2) ?Venetoclax? [Product name/code] OR ?ABT-199? [Product name/code] OR ?ABT199? [Product name/code] OR ?GDC-0199? [Product name/code] OR ?GDC0199? [Product name/code] OR ?RG7601? [Product name/code] OR ?RG-7601? [Product name/code] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Product name/code] (14 Treffer)</p> <p>3) ?Venetoclax? [Active substance] OR ?ABT-199? [Active substance] OR ?ABT199? [Active substance] OR ?GDC-0199? [Active substance] OR ?GDC0199? [Active substance] OR ?RG7601? [Active substance] OR ?RG-7601? [Active substance] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Active substance] (13 Treffer)</p>
Treffer	15 (ohne Duplikate)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.09.2018
Suchstrategie	Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta [Intervention] AND Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition]
Treffer	47

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.09.2018
Suchstrategie	(Venetoclax OR “ABT 199” OR “ABT-199” OR ABT199 OR “GDC 0199” OR “GDC-0199” OR GDC0199 OR RG7601 OR “RG 7601” OR “RG-7601” OR Venclyxto OR Venclexta) AND (“Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “Chronic-Lymphocytic-Leukemia” OR “Chronic Lymphatic Leukemia” OR “Chronic-Lymphatic-Leukemia” OR “Lymphatic Leukemia” OR “Lymphatic-Leukemia” OR “CLL”)
Treffer	14

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.09.2018
Suchstrategie	Da in der Recherche im WHO-Register nur eine begrenzte Anzahl an Suchbegriffen verknüpft werden können, wurde die Suche in mehrere Einzelsuchen aufgeteilt; die Duplikate wurden anschließend entfernt: 1) Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 (252 Einträge für 146 Studien) 2) GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 (69 Einträge für 26 Studien) 3) RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta (20 Einträge für 7 Studien)
Treffer	146 (ohne Duplikate)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	14.09.2018
Suchstrategie	<p>Da in der Recherche bei PharmNet.Bund nur eine begrenzte Anzahl an Suchbegriffen verknüpft werden können, wurde die Suche in mehrere Einzelsuchen aufgeteilt; die Duplikate wurden anschließend entfernt:</p> <p>1) ?Venetoclax? [Textfelder] OR ?ABT-199? [Textfelder] OR ?ABT199? [Textfelder] OR ?GDC-0199? [Textfelder] OR ?GDC0199? [Textfelder] OR ?RG7601? [Textfelder] OR ?RG-7601? [Textfelder] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Textfelder] (15 Treffer)</p> <p>2) ?Venetoclax? [Product name/code] OR ?ABT-199? [Product name/code] OR ?ABT199? [Product name/code] OR ?GDC-0199? [Product name/code] OR ?GDC0199? [Product name/code] OR ?RG7601? [Product name/code] OR ?RG-7601? [Product name/code] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Product name/code] (14 Treffer)</p> <p>3) ?Venetoclax? [Active substance] OR ?ABT-199? [Active substance] OR ?ABT199? [Active substance] OR ?GDC-0199? [Active substance] OR ?GDC0199? [Active substance] OR ?RG7601? [Active substance] OR ?RG-7601? [Active substance] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Active substance] (13 Treffer)</p>
Treffer	15 (ohne Duplikate)

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.09.2018
Suchstrategie	Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta [Intervention] AND Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition]
Treffer	47

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.09.2018
Suchstrategie	(Venetoclax OR “ABT 199” OR “ABT-199” OR ABT199 OR “GDC 0199” OR “GDC-0199” OR GDC0199 OR RG7601 OR “RG 7601” OR “RG-7601” OR Venclyxto OR Venclexta) AND (“Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “Chronic-Lymphocytic-Leukemia” OR “Chronic Lymphatic Leukemia” OR “Chronic-Lymphatic-Leukemia” OR “Lymphatic Leukemia” OR “Lymphatic-Leukemia” OR “CLL”)
Treffer	14

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.09.2018
Suchstrategie	Da in der Recherche im WHO-Register nur eine begrenzte Anzahl an Suchbegriffen verknüpft werden können, wurde die Suche in mehrere Einzelsuchen aufgeteilt; die Duplikate wurden anschließend entfernt: 1) Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 (252 Einträge für 146 Studien) 2) GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 (69 Einträge für 26 Studien) 3) RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta (20 Einträge für 7 Studien)
Treffer	146 (ohne Duplikate)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	14.09.2018
Suchstrategie	<p>Da in der Recherche bei PharmNet.Bund nur eine begrenzte Anzahl an Suchbegriffen verknüpft werden können, wurde die Suche in mehrere Einzelsuchen aufgeteilt; die Duplikate wurden anschließend entfernt:</p> <p>1) ?Venetoclax? [Textfelder] OR ?ABT-199? [Textfelder] OR ?ABT199? [Textfelder] OR ?GDC-0199? [Textfelder] OR ?GDC0199? [Textfelder] OR ?RG7601? [Textfelder] OR ?RG-7601? [Textfelder] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Textfelder] (15 Treffer)</p> <p>2) ?Venetoclax? [Product name/code] OR ?ABT-199? [Product name/code] OR ?ABT199? [Product name/code] OR ?GDC-0199? [Product name/code] OR ?GDC0199? [Product name/code] OR ?RG7601? [Product name/code] OR ?RG-7601? [Product name/code] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Product name/code] (14 Treffer)</p> <p>3) ?Venetoclax? [Active substance] OR ?ABT-199? [Active substance] OR ?ABT199? [Active substance] OR ?GDC-0199? [Active substance] OR ?GDC0199? [Active substance] OR ?RG7601? [Active substance] OR ?RG-7601? [Active substance] OR ?Venclyxto? OR ?Venclexta? [Active substance] (13 Treffer)</p>
Treffer	15 (ohne Duplikate)

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.09.2018
Suchstrategie	Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 OR RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta [Intervention] AND Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition]
Treffer	47

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.09.2018
Suchstrategie	(Venetoclax OR “ABT 199” OR “ABT-199” OR ABT199 OR “GDC 0199” OR “GDC-0199” OR GDC0199 OR RG7601 OR “RG 7601” OR “RG-7601” OR Venclyxto OR Venclexta) AND (“Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “Chronic-Lymphocytic-Leukemia” OR “Chronic Lymphatic Leukemia” OR “Chronic-Lymphatic-Leukemia” OR “Lymphatic Leukemia” OR “Lymphatic-Leukemia” OR “CLL”)
Treffer	14

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	13.09.2018
Suchstrategie	Da in der Recherche im WHO-Register nur eine begrenzte Anzahl an Suchbegriffen verknüpft werden können, wurde die Suche in mehrere Einzelsuchen aufgeteilt; die Duplikate wurden anschließend entfernt: 1) Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 (252 Einträge für 146 Studien) 2) GDC-0199 OR GDC0199 OR RG7601 (69 Einträge für 26 Studien) 3) RG-7601 OR Venclyxto OR Venclexta (20 Einträge für 7 Studien)
Treffer	146 (ohne Duplikate)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	14.09.2018
Suchstrategie	<p>Da in der Recherche bei PharmNet.Bund nur eine begrenzte Anzahl an Suchbegriffen verknüpft werden können, wurde die Suche in mehrere Einzelsuchen aufgeteilt; die Duplikate wurden anschließend entfernt:</p> <p>1) ?Venetoclax? [Textfelder] OR ?ABT-199? [Textfelder] OR ?ABT199? [Textfelder] OR ?GDC-0199? [Textfelder] OR ?GDC0199? [Textfelder] OR ?RG7601? [Textfelder] OR ?RG-7601? [Textfelder] OR ?Venclxyto? OR ?Venclexta? [Textfelder] (15 Treffer)</p> <p>2) ?Venetoclax? [Product name/code] OR ?ABT-199? [Product name/code] OR ?ABT199? [Product name/code] OR ?GDC-0199? [Product name/code] OR ?GDC0199? [Product name/code] OR ?RG7601? [Product name/code] OR ?RG-7601? [Product name/code] OR ?Venclxyto? OR ?Venclexta? [Product name/code] (14 Treffer)</p> <p>3) ?Venetoclax? [Active substance] OR ?ABT-199? [Active substance] OR ?ABT199? [Active substance] OR ?GDC-0199? [Active substance] OR ?GDC0199? [Active substance] OR ?RG7601? [Active substance] OR ?RG-7601? [Active substance] OR ?Venclxyto? OR ?Venclexta? [Active substance] (13 Treffer)</p>
Treffer	15 (ohne Duplikate)

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-304 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –
Ausgeschlossene Volltexte

#	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Anderson, M. A.; Tam, C.; Lew, T. E.; Juneja, S.; Juneja, M.; Westerman, D.; Wall, M.; Lade, S.; Gorelik, A.; Huang, D. C. S.; Seymour, J. F. Roberts, A. W.. 2017. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. <i>Blood</i> , 129(25): 3362-3370	A5 Falscher Studientyp
(2)	Davids, M. S.; Hallek, M.; Wierda, W.; Roberts, A. W.; Stilgenbauer, S.; Jones, J. A.; Gerecitano, J. F.; Kim, S. Y.; Potluri, J.; Busman, T.; Best, A.; Verdugo, M. E.; Cerri, E.; Desai, M.; Hillmen, P. Seymour, J. F.. 2018. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> , 12: 12	A5 Falscher Studientyp
(3)	Esenca, M. Hamad, B.. 2015. The chronic lymphocytic leukaemia market. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 14(6): 381-382	A5 Falscher Studientyp
(4)	Freise, K. J.; Dunbar, M.; Jones, A. K.; Hoffman, D.; Enschede, S. L.; Wong, S. Salem, A. H.. 2016. Venetoclax does not prolong the QT interval in patients with hematological malignancies: an exposure-response analysis. <i>Cancer Chemotherapy & Pharmacology</i> , 78(4): 847-53	A5 Falscher Studientyp
(5)	Freise, K. J.; Jones, A. K.; Eckert, D.; Mensing, S.; Wong, S. L.; Humerickhouse, R. A.; Awni, W. M. Salem, A. H.. 2017. Impact of Venetoclax Exposure on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> , 56(5): 515-523	A5 Falscher Studientyp
(6)	Freise, K. J.; Jones, A. K.; Menon, R. M.; Verdugo, M. E.; Humerickhouse, R. A.; Awni, W. M. Salem, A. H.. 2017. Relationship between venetoclax exposure, rituximab coadministration, and progression-free survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Demonstration of synergy. <i>Hematological Oncology</i> , 35(4): 679-684	A5 Falscher Studientyp
(7)	Grossmann. 2016. Venetoclax (Venclexta™) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with chromosome 17p deletion (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (4)	A5 Falscher Studientyp
(8)	Gulden, J.. 2017. Venetoclax bei chronischer lymphatischer Leukmie. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 40(9)	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(9)	Jain, P.; Thompson, P. A.; Keating, M.; Estrov, Z.; Ferrajoli, A.; Jain, N.; Kantarjian, H.; Burger, J. A.; O'Brien, S. Wierda, W. G.. 2017. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. <i>Cancer</i> , 123(12): 2268-2273	A5 Falscher Studientyp
(10)	Jain, P.; Kanagal-Shamanna, R.; Konoplev, S. N.; Zuo, Z. Estrov, Z.. 2018. Biclonal IGHV-4-34 variant hairy cell leukemia and CLL - successful treatment with ibrutinib and venetoclax. <i>American Journal of Hematology</i> , 28: 28	A5 Falscher Studientyp
(11)	Jones, A. K.; Freise, K. J.; Agarwal, S. K.; Humerickhouse, R. A.; Wong, S. L. Salem, A. H.. 2016. Clinical Predictors of Venetoclax Pharmacokinetics in Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma Patients: a Pooled Population Pharmacokinetic Analysis. <i>AAPS Journal</i> , 18(5): 1192-1202	A4 Falsche Endpunkte
(12)	Kallam, A. Armitage, J. O.. 2018. Venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia: a possible cure?. <i>Lancet Oncology</i> , 19(9): 1143-1144	A5 Falscher Studientyp
(13)	Lamothe, B.; Cervantes-Gomez, F.; Sivina, M.; Wierda, W. G.; Keating, M. J. Gandhi, V.. 2015. Proteasome inhibitor carfilzomib complements ibrutinib's action in chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> , 125(2): 407-410	A5 Falscher Studientyp
(14)	Mauro, F. R. Foa, R.. 2018. Venetoclax: a chance for patients with chronic lymphocytic leukaemia previously treated with ibrutinib. <i>The Lancet Oncology</i> , 19(1): 7-8	A5 Falscher Studientyp
(15)	Molica, S.. 2015. Highlights in the treatment of chronic lymphocytic leukemia from the 2014 meeting of the American Society of Hematology. <i>Expert Review of Hematology</i> , 8(3): 277-281	A5 Falscher Studientyp
(16)	Mullard, A.. 2016. Pioneering apoptosis-targeted cancer drug poised for FDA approval. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 15(3): 147-149	A5 Falscher Studientyp
(17)	Mullard, A.. 2017. 2016 FDA drug approvals. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 16(2): 73-76	A5 Falscher Studientyp
(18)	NihrHsrhc. 2016. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (4)	A5 Falscher Studientyp
(19)	NihrHsrhc. 2016. Venetoclax with rituximab for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia - second and subsequent line (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (4)	A5 Falscher Studientyp
(20)	Olin, J. L.; Griffiths, C. L. Smith, M. B.. 2017. Venetoclax: A novel B-cell lymphoma-2 inhibitor for chronic lymphocytic leukemia and other hematologic malignancies. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> , : 1078155217718383	A5 Falscher Studientyp
(21)	Robak, T.. 2017. Will combination therapy with targeted drugs be better for achieving remission in chronic lymphocytic leukemia?. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> , 18(16): 1675-1678	A7 Falscher Publikationstyp
(22)	Roberts, A. W.; Davids, M. S.; Pagel, J. M.; Kahl, B. S.; Puvvada, S. D.; Gerecitano, J. F.; Kipps, T. J.; Anderson, M. A.; Brown, J. R.; Gressick, L.; Wong, S.; Dunbar, M.; Zhu, M.; Desai, M. B.; Cerri, E.; Heitner Enschede, S.; Humerickhouse, R. A.; Wierda, W. G. Seymour, J. F.. 2016. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> , 374(4): 311-22	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(23)	Salem, A. H.; Agarwal, S. K.; Dunbar, M.; Enschede, S. L.; Humerickhouse, R. A. Wong, S. L.. 2017. Pharmacokinetics of Venetoclax, a Novel BCL-2 Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> , 57(4): 484-492	A5 Falscher Studientyp
(24)	Salem, A. H.; Dunbar, M. Agarwal, S. K.. 2017. Pharmacokinetics of venetoclax in patients with 17p deletion chronic lymphocytic leukemia. <i>Anti-Cancer Drugs</i> , 28(8): 911-914	A5 Falscher Studientyp
(25)	Seymour, J.. 2014. ABT-199 for chronic lymphocytic leukemia. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> , 12(10): 698-700	A5 Falscher Studientyp
(26)	Starr, P.. 2016. Venetoclax Shows Strong Activity in CLL. <i>American Health & Drug Benefits</i> , 9(Spec Issue): 21	A7 Falscher Publikationstyp
(27)	Stephens, D. M.. 2016. Allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: An archaic intervention or a necessary evil?. <i>Oncology</i> , 30(6)	A5 Falscher Studientyp
(28)	Wendling, P.. 2014. Leukemia, myelodysplasia, and transplantation. <i>Oncology Report</i> , 10(9): 16-17	A5 Falscher Studientyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-305 (Anhang): Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Ausgeschlossene Volltexte

#	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Anderson, M. A.; Tam, C.; Lew, T. E.; Juneja, S.; Juneja, M.; Westerman, D.; Wall, M.; Lade, S.; Gorelik, A.; Huang, D. C. S.; Seymour, J. F. Roberts, A. W.. 2017. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. <i>Blood</i> , 129(25): 3362-3370	A5 Falscher Studientyp
(2)	Dauids, M. S.; Hallek, M.; Wierda, W.; Roberts, A. W.; Stilgenbauer, S.; Jones, J. A.; Gerecitano, J. F.; Kim, S. Y.; Potluri, J.; Busman, T.; Best, A.; Verdugo, M. E.; Cerri, E.; Desai, M.; Hillmen, P. Seymour, J. F.. 2018. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> , 12: 12	A5 Falscher Studientyp
(3)	Esencay, M. Hamad, B.. 2015. The chronic lymphocytic leukaemia market. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 14(6): 381-382	A5 Falscher Studientyp
(4)	Freise, K. J.; Dunbar, M.; Jones, A. K.; Hoffman, D.; Enschede, S. L.; Wong, S. Salem, A. H.. 2016. Venetoclax does not prolong the QT interval in patients with hematological malignancies: an exposure-response analysis. <i>Cancer Chemotherapy & Pharmacology</i> , 78(4): 847-53	A5 Falscher Studientyp
(5)	Freise, K. J.; Jones, A. K.; Eckert, D.; Mensing, S.; Wong, S. L.; Humerickhouse, R. A.; Awni, W. M. Salem, A. H.. 2017. Impact of Venetoclax Exposure on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> , 56(5): 515-523	A5 Falscher Studientyp
(6)	Freise, K. J.; Jones, A. K.; Menon, R. M.; Verdugo, M. E.; Humerickhouse, R. A.; Awni, W. M. Salem, A. H.. 2017. Relationship between venetoclax exposure, rituximab coadministration, and progression-free survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Demonstration of synergy. <i>Hematological Oncology</i> , 35(4): 679-684	A5 Falscher Studientyp
(7)	Grossmann. 2016. Venetoclax (Venclexta™) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with chromosome 17p deletion (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (4)	A5 Falscher Studientyp
(8)	Gulden, J.. 2017. Venetoclax bei chronischer lymphatischer Leukmie. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 40(9)	A5 Falscher Studientyp
(9)	Jain, P.; Thompson, P. A.; Keating, M.; Estrov, Z.; Ferrajoli, A.; Jain, N.; Kantarjian, H.; Burger, J. A.; O'Brien, S. Wierda, W. G.. 2017. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. <i>Cancer</i> , 123(12): 2268-2273	A5 Falscher Studientyp
(10)	Jain, P.; Kanagal-Shamanna, R.; Konoplev, S. N.; Zuo, Z. Estrov, Z.. 2018. Biclonal IGHV-4-34 variant hairy cell leukemia and CLL - successful treatment with ibrutinib and venetoclax. <i>American Journal of Hematology</i> , 28: 28	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(11)	Jones, A. K.; Freise, K. J.; Agarwal, S. K.; Humerickhouse, R. A.; Wong, S. L.Salem, A. H.. 2016. Clinical Predictors of Venetoclax Pharmacokinetics in Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma Patients: a Pooled Population Pharmacokinetic Analysis. AAPS Journal, 18(5): 1192-1202	A4 Falsche Endpunkte
(12)	Kallam, A.Armitage, J. O.. 2018. Venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia: a possible cure?. Lancet Oncology, 19(9): 1143-1144	A5 Falscher Studientyp
(13)	Lamothe, B.; Cervantes-Gomez, F.; Sivina, M.; Wierda, W. G.; Keating, M. J.Gandhi, V.. 2015. Proteasome inhibitor carfilzomib complements ibrutinib's action in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 125(2): 407-410	A5 Falscher Studientyp
(14)	Mauro, F. R.Foa, R.. 2018. Venetoclax: a chance for patients with chronic lymphocytic leukaemia previously treated with ibrutinib. The Lancet Oncology, 19(1): 7-8	A5 Falscher Studientyp
(15)	Molica, S.. 2015. Highlights in the treatment of chronic lymphocytic leukemia from the 2014 meeting of the American Society of Hematology. Expert Review of Hematology, 8(3): 277-281	A5 Falscher Studientyp
(16)	Mullard, A.. 2016. Pioneering apoptosis-targeted cancer drug poised for FDA approval. Nature Reviews Drug Discovery, 15(3): 147-149	A5 Falscher Studientyp
(17)	Mullard, A.. 2017. 2016 FDA drug approvals. Nature Reviews Drug Discovery, 16(2): 73-76	A5 Falscher Studientyp
(18)	NihrHsrlic. 2016. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (4)	A5 Falscher Studientyp
(19)	NihrHsrlic. 2016. Venetoclax with rituximab for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia - second and subsequent line (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (4)	A5 Falscher Studientyp
(20)	Olin, J. L.; Griffiths, C. L.Smith, M. B.. 2017. Venetoclax: A novel B-cell lymphoma-2 inhibitor for chronic lymphocytic leukemia and other hematologic malignancies. Journal of Oncology Pharmacy Practice, : 1078155217718383	A5 Falscher Studientyp
(21)	Robak, T.. 2017. Will combination therapy with targeted drugs be better for achieving remission in chronic lymphocytic leukemia?. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 18(16): 1675-1678	A7 Falscher Publikationstyp
(22)	Roberts, A. W.; Davids, M. S.; Pagel, J. M.; Kahl, B. S.; Puvvada, S. D.; Gerecitano, J. F.; Kipps, T. J.; Anderson, M. A.; Brown, J. R.; Gressick, L.; Wong, S.; Dunbar, M.; Zhu, M.; Desai, M. B.; Cerri, E.; Heitner Enschede, S.; Humerickhouse, R. A.; Wierda, W. G.Seymour, J. F.. 2016. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. New England Journal of Medicine, 374(4): 311-22	A5 Falscher Studientyp
(23)	Salem, A. H.; Agarwal, S. K.; Dunbar, M.; Enschede, S. L.; Humerickhouse, R. A.Wong, S. L.. 2017. Pharmacokinetics of Venetoclax, a Novel BCL-2 Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. Journal of Clinical Pharmacology, 57(4): 484-492	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(24)	Salem, A. H.; Dunbar, M. Agarwal, S. K.. 2017. Pharmacokinetics of venetoclax in patients with 17p deletion chronic lymphocytic leukemia. <i>Anti-Cancer Drugs</i> , 28(8): 911-914	A5 Falscher Studientyp
(25)	Seymour, J.. 2014. ABT-199 for chronic lymphocytic leukemia. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> , 12(10): 698-700	A5 Falscher Studientyp
(26)	Starr, P.. 2016. Venetoclax Shows Strong Activity in CLL. <i>American Health & Drug Benefits</i> , 9(Spec Issue): 21	A7 Falscher Publikationstyp
(27)	Stephens, D. M.. 2016. Allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: An archaic intervention or a necessary evil?. <i>Oncology</i> , 30(6)	A5 Falscher Studientyp
(28)	Wending, P.. 2014. Leukemia, myelodysplasia, and transplantation. <i>Oncology Report</i> , 10(9): 16-17	A5 Falscher Studientyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden StudienTabelle 4-306 (Anhang): Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien –
Ausgeschlossene Volltexte

#	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Anderson, M. A.; Tam, C.; Lew, T. E.; Juneja, S.; Juneja, M.; Westerman, D.; Wall, M.; Lade, S.; Gorelik, A.; Huang, D. C. S.; Seymour, J. F. Roberts, A. W.. 2017. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. <i>Blood</i> , 129(25): 3362-3370	A5 Falscher Studientyp
(2)	Dauids, M. S.; Hallek, M.; Wierda, W.; Roberts, A. W.; Stilgenbauer, S.; Jones, J. A.; Gerecitano, J. F.; Kim, S. Y.; Potluri, J.; Busman, T.; Best, A.; Verdugo, M. E.; Cerri, E.; Desai, M.; Hillmen, P. Seymour, J. F.. 2018. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> , 12: 12	A5 Falscher Studientyp
(3)	Esencay, M. Hamad, B.. 2015. The chronic lymphocytic leukaemia market. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 14(6): 381-382	A5 Falscher Studientyp
(4)	Freise, K. J.; Dunbar, M.; Jones, A. K.; Hoffman, D.; Enschede, S. L.; Wong, S. Salem, A. H.. 2016. Venetoclax does not prolong the QT interval in patients with hematological malignancies: an exposure-response analysis. <i>Cancer Chemotherapy & Pharmacology</i> , 78(4): 847-53	A5 Falscher Studientyp
(5)	Freise, K. J.; Jones, A. K.; Eckert, D.; Mensing, S.; Wong, S. L.; Humerickhouse, R. A.; Awni, W. M. Salem, A. H.. 2017. Impact of Venetoclax Exposure on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> , 56(5): 515-523	A5 Falscher Studientyp
(6)	Freise, K. J.; Jones, A. K.; Menon, R. M.; Verdugo, M. E.; Humerickhouse, R. A.; Awni, W. M. Salem, A. H.. 2017. Relationship between venetoclax exposure, rituximab coadministration, and progression-free survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Demonstration of synergy. <i>Hematological Oncology</i> , 35(4): 679-684	A5 Falscher Studientyp
(7)	Grossmann. 2016. Venetoclax (Venclexta™) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with chromosome 17p deletion (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (4)	A7 Falscher Publikationstyp
(8)	Gulden, J.. 2017. Venetoclax bei chronischer lymphatischer Leukmie. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 40(9)	A5 Falscher Studientyp
(9)	Jain, P.; Thompson, P. A.; Keating, M.; Estrov, Z.; Ferrajoli, A.; Jain, N.; Kantarjian, H.; Burger, J. A.; O'Brien, S. Wierda, W. G.. 2017. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. <i>Cancer</i> , 123(12): 2268-2273	A5 Falscher Studientyp
(10)	Jain, P.; Kanagal-Shamanna, R.; Konoplev, S. N.; Zuo, Z. Estrov, Z.. 2018. Biclonal IGHV-4-34 variant hairy cell leukemia and CLL - successful treatment with ibrutinib and venetoclax. <i>American Journal of Hematology</i> , 28: 28	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(11)	Jones, A. K.; Freise, K. J.; Agarwal, S. K.; Humerickhouse, R. A.; Wong, S. L.Salem, A. H.. 2016. Clinical Predictors of Venetoclax Pharmacokinetics in Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma Patients: a Pooled Population Pharmacokinetic Analysis. AAPS Journal, 18(5): 1192-1202	A4 Falsche Endpunkte
(12)	Kallam, A.Armitage, J. O.. 2018. Venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia: a possible cure?. Lancet Oncology, 19(9): 1143-1144	A5 Falscher Studientyp
(13)	Lamothe, B.; Cervantes-Gomez, F.; Sivina, M.; Wierda, W. G.; Keating, M. J.Gandhi, V.. 2015. Proteasome inhibitor carfilzomib complements ibrutinib's action in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 125(2): 407-410	A5 Falscher Studientyp
(14)	Mato, A. R.; Hill, B. T.; Lamanna, N.; Barr, P. M.; Ujjani, C. S.; Brander, D. M.; Howlett, C.; Skarbnik, A. P.; Cheson, B. D.; Zent, C. S.; Pu, J. J.; Kiselev, P.; Foon, K.; Lenhart, J.; Henick Bachow, S.; Winter, A. M.; Cruz, A. L.; Claxton, D. F.; Goy, A.; Daniel, C.; Isaac, K.; Kennard, K. H.; Timlin, C.; Fanning, M.; Gashonia, L.; Yacur, M.; Svoboda, J.; Schuster, S. J.Nabhan, C.. 2017. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Annals of Oncology, 28(5): 1050-1056	A5 Falscher Studientyp
(15)	Mato, A. R.; Nabhan, C.; Barr, P. M.; Ujjani, C. S.; Hill, B. T.; Lamanna, N.; Skarbnik, A. P.; Howlett, C.; Pu, J. J.; Sehgal, A. R.; Strelec, L. E.; Vandegrift, A.; Fitzpatrick, D. M.; Zent, C. S.; Feldman, T.; Goy, A.; Claxton, D. F.; Bachow, S. H.; Kaur, G.; Svoboda, J.; Nasta, S. D.; Porter, D.; Landsburg, D. J.; Schuster, S. J.; Cheson, B. D.; Kiselev, P.Evens, A. M.. 2016. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: A real world experience. Blood, 128(18): 2199-2205	A5 Falscher Studientyp
(16)	Mauro, F. R.Foa, R.. 2018. Venetoclax: a chance for patients with chronic lymphocytic leukaemia previously treated with ibrutinib. The Lancet Oncology, 19(1): 7-8	A5 Falscher Studientyp
(17)	Molica, S.. 2015. Highlights in the treatment of chronic lymphocytic leukemia from the 2014 meeting of the American Society of Hematology. Expert Review of Hematology, 8(3): 277-281	A5 Falscher Studientyp
(18)	Mullard, A.. 2016. Pioneering apoptosis-targeted cancer drug poised for FDA approval. Nature Reviews Drug Discovery, 15(3): 147-149	A5 Falscher Studientyp
(19)	Mullard, A.. 2017. 2016 FDA drug approvals. Nature Reviews Drug Discovery, 16(2): 73-76	A5 Falscher Studientyp
(20)	NihrHsrlic. 2016. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (4)	A5 Falscher Studientyp
(21)	Olin, J. L.; Griffiths, C. L.Smith, M. B.. 2017. Venetoclax: A novel B-cell lymphoma-2 inhibitor for chronic lymphocytic leukemia and other hematologic malignancies. Journal of Oncology Pharmacy Practice, : 1078155217718383	A5 Falscher Studientyp
(22)	Robak, T.. 2017. Will combination therapy with targeted drugs be better for achieving remission in chronic lymphocytic leukemia?. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 18(16): 1675-1678	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(23)	Roberts, A. W.; Davids, M. S.; Pagel, J. M.; Kahl, B. S.; Puvvada, S. D.; Gerecitano, J. F.; Kipps, T. J.; Anderson, M. A.; Brown, J. R.; Gressick, L.; Wong, S.; Dunbar, M.; Zhu, M.; Desai, M. B.; Cerri, E.; Heitner Enschede, S.; Humerickhouse, R. A.; Wierda, W. G. Seymour, J. F.. 2016. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> , 374(4): 311-22	A5 Falscher Studientyp
(24)	Salem, A. H.; Agarwal, S. K.; Dunbar, M.; Enschede, S. L.; Humerickhouse, R. A. Wong, S. L.. 2017. Pharmacokinetics of Venetoclax, a Novel BCL-2 Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. <i>Journal of Clinical Pharmacology</i> , 57(4): 484-492	A5 Falscher Studientyp
(25)	Salem, A. H.; Dunbar, M. Agarwal, S. K.. 2017. Pharmacokinetics of venetoclax in patients with 17p deletion chronic lymphocytic leukemia. <i>Anti-Cancer Drugs</i> , 28(8): 911-914	A5 Falscher Studientyp
(26)	Seymour, J.. 2014. ABT-199 for chronic lymphocytic leukemia. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> , 12(10): 698-700	A5 Falscher Studientyp
(27)	Starr, P.. 2016. Venetoclax Shows Strong Activity in CLL. <i>American Health & Drug Benefits</i> , 9(Spec Issue): 21	A5 Falscher Studientyp
(28)	Stephens, D. M.. 2016. Allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: An archaic intervention or a necessary evil?. <i>Oncology</i> , 30(6)	A5 Falscher Studientyp
(29)	Stilgenbauer, S.; Eichhorst, B.; Schetelig, J.; Coutre, S.; Seymour, J. F.; Munir, T.; Puvvada, S. D.; Wendtner, C. M.; Roberts, A. W.; Jurczak, W.; Mulligan, S. P.; Bottcher, S.; Mobasher, M.; Zhu, M.; Desai, M.; Chyla, B.; Verdugo, M.; Enschede, S. H.; Cerri, E.; Humerickhouse, R.; Gordon, G.; Hallek, M. Wierda, W. G.. 2016. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. <i>The Lancet Oncology</i> , 17(6): 768-778	A5 Falscher Studientyp
(30)	Wendling, P.. 2014. Leukemia, myelodysplasia, and transplantation. <i>Oncology Report</i> , 10(9): 16-17	A5 Falscher Studientyp

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-307 (Anhang): Suche nach weiteren Untersuchungen – Ausgeschlossene Volltexte

#	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Anderson, M. A.; Tam, C.; Lew, T. E.; Juneja, S.; Juneja, M.; Westerman, D.; Wall, M.; Lade, S.; Gorelik, A.; Huang, D. C. S.; Seymour, J. F. Roberts, A. W.. 2017. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. <i>Blood</i> , 129(25): 3362-3370	A2 Falsche Intervention
(2)	Dauids, M. S.; Hallek, M.; Wierda, W.; Roberts, A. W.; Stilgenbauer, S.; Jones, J. A.; Gerecitano, J. F.; Kim, S. Y.; Potluri, J.; Busman, T.; Best, A.; Verdugo, M. E.; Cerri, E.; Desai, M.; Hillmen, P. Seymour, J. F.. 2018. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> , 12: 12	A5 Falscher Studientyp
(3)	Esencay, M. Hamad, B.. 2015. The chronic lymphocytic leukaemia market. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 14(6): 381-382	A5 Falscher Studientyp
(4)	Freise, K. J.; Dunbar, M.; Jones, A. K.; Hoffman, D.; Enschede, S. L.; Wong, S. Salem, A. H.. 2016. Venetoclax does not prolong the QT interval in patients with hematological malignancies: an exposure-response analysis. <i>Cancer Chemotherapy & Pharmacology</i> , 78(4): 847-53	A1 Falsche Patientenpopulation
(5)	Freise, K. J.; Jones, A. K.; Eckert, D.; Mensing, S.; Wong, S. L.; Humerickhouse, R. A.; Awni, W. M. Salem, A. H.. 2017. Impact of Venetoclax Exposure on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> , 56(5): 515-523	A2 Falsche Intervention
(6)	Freise, K. J.; Jones, A. K.; Menon, R. M.; Verdugo, M. E.; Humerickhouse, R. A.; Awni, W. M. Salem, A. H.. 2017. Relationship between venetoclax exposure, rituximab coadministration, and progression-free survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Demonstration of synergy. <i>Hematological Oncology</i> , 35(4): 679-684	A1 Falsche Patientenpopulation
(7)	Grossmann. 2016. Venetoclax (Venclaxta™) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) with chromosome 17p deletion (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> , (4)	A7 Falscher Publikationstyp
(8)	Gulden, J.. 2017. Venetoclax bei chronischer lymphatischer Leukmie. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 40(9)	A5 Falscher Studientyp
(9)	Jain, P.; Thompson, P. A.; Keating, M.; Estrov, Z.; Ferrajoli, A.; Jain, N.; Kantarjian, H.; Burger, J. A.; O'Brien, S. Wierda, W. G.. 2017. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. <i>Cancer</i> , 123(12): 2268-2273	A5 Falscher Studientyp
(10)	Jain, P.; Kanagal-Shamanna, R.; Konoplev, S. N.; Zuo, Z. Estrov, Z.. 2018. Biclonal IGHV-4-34 variant hairy cell leukemia and CLL - successful treatment with ibrutinib and venetoclax. <i>American Journal of Hematology</i> , 28: 28	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(11)	Jones, A. K.; Freise, K. J.; Agarwal, S. K.; Humerickhouse, R. A.; Wong, S. L.Salem, A. H.. 2016. Clinical Predictors of Venetoclax Pharmacokinetics in Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma Patients: a Pooled Population Pharmacokinetic Analysis. AAPS Journal, 18(5): 1192-1202	A4 Falsche Endpunkte
(12)	Kallam, A.Armitage, J. O.. 2018. Venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia: a possible cure?. Lancet Oncology, 19(9): 1143-1144	A5 Falscher Studientyp
(13)	Lamothe, B.; Cervantes-Gomez, F.; Sivina, M.; Wierda, W. G.; Keating, M. J.Gandhi, V.. 2015. Proteasome inhibitor carfilzomib complements ibrutinib's action in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 125(2): 407-410	A5 Falscher Studientyp
(14)	Mato, A. R.; Hill, B. T.; Lamanna, N.; Barr, P. M.; Ujjani, C. S.; Brander, D. M.; Howlett, C.; Skarbnik, A. P.; Cheson, B. D.; Zent, C. S.; Pu, J. J.; Kiselev, P.; Foon, K.; Lenhart, J.; Henick Bachow, S.; Winter, A. M.; Cruz, A. L.; Claxton, D. F.; Goy, A.; Daniel, C.; Isaac, K.; Kennard, K. H.; Timlin, C.; Fanning, M.; Gashonia, L.; Yacur, M.; Svoboda, J.; Schuster, S. J.Nabhan, C.. 2017. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Annals of Oncology, 28(5): 1050-1056	A5 Falscher Studientyp
(15)	Mato, A. R.; Nabhan, C.; Barr, P. M.; Ujjani, C. S.; Hill, B. T.; Lamanna, N.; Skarbnik, A. P.; Howlett, C.; Pu, J. J.; Sehgal, A. R.; Strelec, L. E.; Vandegrift, A.; Fitzpatrick, D. M.; Zent, C. S.; Feldman, T.; Goy, A.; Claxton, D. F.; Bachow, S. H.; Kaur, G.; Svoboda, J.; Nasta, S. D.; Porter, D.; Landsburg, D. J.; Schuster, S. J.; Cheson, B. D.; Kiselev, P.Evens, A. M.. 2016. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: A real world experience. Blood, 128(18): 2199-2205	A5 Falscher Studientyp
(16)	Mauro, F. R.Foa, R.. 2018. Venetoclax: a chance for patients with chronic lymphocytic leukaemia previously treated with ibrutinib. The Lancet Oncology, 19(1): 7-8	A5 Falscher Studientyp
(17)	Mistry, H.; Nduka, C.; Connock, M.; Colquitt, J.; Mantopoulos, T.; Loveman, E.; Walewska, R.Mason, J.. 2018. Venetoclax for Treating Chronic Lymphocytic Leukaemia: an Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics, 36(4):399-406	A5 Falscher Studientyp
(18)	Molica, S.. 2015. Highlights in the treatment of chronic lymphocytic leukemia from the 2014 meeting of the American Society of Hematology. Expert Review of Hematology, 8(3): 277-281	A5 Falscher Studientyp
(19)	Mullard, A.. 2016. Pioneering apoptosis-targeted cancer drug poised for FDA approval. Nature Reviews Drug Discovery, 15(3): 147-149	A5 Falscher Studientyp
(20)	Mullard, A.. 2017. 2016 FDA drug approvals. Nature Reviews Drug Discovery, 16(2): 73-76	A5 Falscher Studientyp
(21)	NihrHsrhc. 2016. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (4)	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(22)	Olin, J. L.; Griffiths, C. L.Smith, M. B.. 2017. Venetoclax: A novel B-cell lymphoma-2 inhibitor for chronic lymphocytic leukemia and other hematologic malignancies. Journal of Oncology Pharmacy Practice, : 1078155217718383	A5 Falscher Studientyp
(23)	Robak, T.. 2017. Will combination therapy with targeted drugs be better for achieving remission in chronic lymphocytic leukemia?. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 18(16): 1675-1678	A5 Falscher Studientyp
(24)	Roberts, A. W.; Davids, M. S.; Pagel, J. M.; Kahl, B. S.; Puvvada, S. D.; Gerecitano, J. F.; Kipps, T. J.; Anderson, M. A.; Brown, J. R.; Gressick, L.; Wong, S.; Dunbar, M.; Zhu, M.; Desai, M. B.; Cerri, E.; Heitner Enschede, S.; Humerickhouse, R. A.; Wierda, W. G.Seymour, J. F.. 2016. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. New England Journal of Medicine, 374(4): 311-22	A1 Falsche Patientenpopulation
(25)	Salem, A. H.; Agarwal, S. K.; Dunbar, M.; Enschede, S. L.; Humerickhouse, R. A.Wong, S. L.. 2017. Pharmacokinetics of Venetoclax, a Novel BCL-2 Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. Journal of Clinical Pharmacology, 57(4): 484-492	A4 Falsche Endpunkte
(26)	Salem, A. H.; Dunbar, M.Agarwal, S. K.. 2017. Pharmacokinetics of venetoclax in patients with 17p deletion chronic lymphocytic leukemia. Anti-Cancer Drugs, 28(8): 911-914	A4 Falsche Endpunkte
(27)	Seymour, J.. 2014. ABT-199 for chronic lymphocytic leukemia. Clinical Advances in Hematology and Oncology, 12(10): 698-700	A5 Falscher Studientyp
(28)	Starr, P.. 2016. Venetoclax Shows Strong Activity in CLL. American Health & Drug Benefits, 9(Spec Issue): 21	A5 Falscher Studientyp
(29)	Stephens, D. M.. 2016. Allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: An archaic intervention or a necessary evil?. Oncology, 30(6)	A5 Falscher Studientyp
(30)	Wendling, P.. 2014. Leukemia, myelodysplasia, and transplantation. Oncology Report, 10(9): 16-17	A5 Falscher Studientyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-308 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626	A5 Falscher Studientyp
(2)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904	A2 Falsche Intervention
(3)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616	A5 Falscher Studientyp
(4)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892	A2 Falsche Intervention
(5)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186	A5 Falscher Studientyp
(6)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(7)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	A5 Falscher Studientyp
(8)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942	A2 Falsche Intervention
(9)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731	A3 Falsche Vergleichstherapie
(10)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918	A2 Falsche Intervention
(11)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT02406742	A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	A2 Falsche Intervention
(13)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	A2 Falsche Intervention
(14)	NCT02639910	Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of MOR208 With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	A2 Falsche Intervention
(15)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833	A2 Falsche Intervention
(16)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(17)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	A2 Falsche Intervention
(19)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	A2 Falsche Intervention
(20)	NCT02950051	Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVE) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02966756	A Study Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17b Deletion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756	A5 Falscher Studientyp
(22)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731	A5 Falscher Studientyp
(23)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	A2 Falsche Intervention
(24)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029	A5 Falscher Studientyp
(25)	NCT03128879	Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(27)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance \geq 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	A2 Falsche Intervention
(28)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857	A5 Falscher Studientyp
(29)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	A5 Falscher Studientyp
(30)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy In ALL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901	A1 Falsche Patientenpopulation
(31)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144	A5 Falscher Studientyp
(32)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678	A2 Falsche Intervention
(33)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051	A2 Falsche Intervention
(34)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156	A2 Falsche Intervention
(35)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035	A5 Falscher Studientyp
(36)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(37)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517	A2 Falsche Intervention
(38)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	A2 Falsche Intervention
(39)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867	A2 Falsche Intervention
(40)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644	A2 Falsche Intervention
(41)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562	A2 Falsche Intervention
(42)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323	A2 Falsche Intervention
(43)	NCT03576547	Ponatinib + Venetoclax for Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547	A1 Falsche Patientenpopulation
(44)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928	A2 Falsche Intervention
(45)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593	A2 Falsche Intervention
(46)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324	A2 Falsche Intervention
(47)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
EU-CTR			
(48)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20	A5 Falscher Studientyp
(49)	2013-002110-12	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12	A2 Falsche Intervention
(50)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199)... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40	A2 Falsche Intervention
(51)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24	A2 Falsche Intervention
(52)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	A2 Falsche Intervention
(53)	2015-002915-14	A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	A2 Falsche Intervention
(54)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) including those with the.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(55)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS \leq 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS $>$ 6 OR CREATININE CLEAR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41	A2 Falsche Intervention
(56)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (Rve) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (Gve) ve.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36	A2 Falsche Intervention
(57)	2015-004985-27	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27	A2 Falsche Intervention
(58)	2016-001097-15	Open-Label, Single Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life of Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (Venice II). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15	A5 Falscher Studientyp
(59)	2016-002293-12	Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12	A2 Falsche Intervention
(60)	2016-002599-29	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance \geq 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29	A2 Falsche Intervention
(61)	2017-004699-77	A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77	A2 Falsche Intervention
ICTRP			
(62)	ACTRN1261500702516	An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic oestrogen receptor positive breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261500702516	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(63)	ACTRN1261600445471	A phase Ib clinical evaluation of Venetoclax in combination with chemotherapy in older patients with Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471	A1 Falsche Patientenpopulation
(64)	ACTRN12618001085268	A trial of Venetoclax in combination with Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) as induction therapy for newly diagnosed myeloma patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001085268	A1 Falsche Patientenpopulation
(65)	DRKS00005327	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Patients With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327	A2 Falsche Intervention
(66)	DRKS00005494	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494	A5 Falscher Studientyp
(67)	DRKS00006063	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063	A2 Falsche Intervention
(68)	DRKS00008773	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating The Safety And Pharmacokinetics Of GDC-0199 (ABT-199) In Combination With Rituximab ® or Obinutuzumab (G) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine And Prednisone (Chop) In Patients With B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) and DLBCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008773	A2 Falsche Intervention
(69)	DRKS00011771	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GivE) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(70)	DRKS00011773	A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773	A2 Falsche Intervention
(71)	EUCTR2013-002110-12-CZ	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ	A2 Falsche Intervention
(72)	EUCTR2014-000576-26-GB	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR) IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB ® IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000576-26-GB	A2 Falsche Intervention
(73)	EUCTR2014-000580-40-DE	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE	A2 Falsche Intervention
(74)	EUCTR2014-002610-23-DE	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are = 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(75)	EUCTR2014-003740-13-FR	A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients - OAsIs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(76)	EUCTR2015-002915-14-AT	The purpose of this study is to learn about the initial effects and safety of MOR00208, given together with idelalisib or venetoclax for treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). MOR00208 is an investigational drug - one that is not approved for use in this country. Idelalisib and venetoclax are approved in many countries including this country for treatment of CLL and in the United States for treatment of CLL/SLL (idelalisib) and CLL (venetoclax). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT	A2 Falsche Intervention
(77)	EUCTR2015-004411-20-IE	A study evaluating venetoclax in Multiple Myeloma subjects, who are receiving bortezomib and dexamethasone as standard therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004411-20-IE	A1 Falsche Patientenpopulation
(78)	EUCTR2015-004606-41-DE	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE	A2 Falsche Intervention
(79)	EUCTR2015-004936-36-SE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE	A2 Falsche Intervention
(80)	EUCTR2015-004985-27-NL	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL	A2 Falsche Intervention
(81)	EUCTR2016-001097-15-HU	A study evaluating venetoclax (ABT-199) in subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) whose cancer has come back or who had no response to previous cancer treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(82)	EUCTR2016-001760-10-AT	Phase II single-arm study of a combination of obinutuzumab (GA-101) and venetoclax (ABT-199) in recurrent or not responding diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001760-10-AT	A2 Falsche Intervention
(83)	EUCTR2016-002480-34-DE	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination with Idasanutlin and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Obinutuzumab or Rituximab in combination with Idasanutlin and Venetoclax in patients with relapsed or refractory or diffuse large B-Cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002480-34-DE	A2 Falsche Intervention
(84)	EUCTR2016-002599-29-DK	A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK	A2 Falsche Intervention
(85)	EUCTR2016-005061-31-FR	EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005061-31-FR	A2 Falsche Intervention
(86)	EUCTR2017-000129-12-BE	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-BE	A1 Falsche Patientenpopulation
(87)	EUCTR2017-000129-12-CZ	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-CZ	A1 Falsche Patientenpopulation
(88)	EUCTR2017-000129-12-HU	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-HU	A1 Falsche Patientenpopulation
(89)	EUCTR2017-001060-38-SE	Venetoclax, lenalidomide and rituximab in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001060-38-SE	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(90)	EUCTR2017-004232-11-ES	Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Venetoclax in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004232-11-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(91)	EUCTR2017-004699-77-CZ	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ	A2 Falsche Intervention
(92)	ISRCTN01844152	Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152	A2 Falsche Intervention
(93)	ISRCTN13751862	Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	A2 Falsche Intervention
(94)	ISRCTN98335443	An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic ER-positive breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN98335443	A1 Falsche Patientenpopulation
(95)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626	A5 Falscher Studientyp
(96)	NCT01594229	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594229	A2 Falsche Intervention
(97)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904	A2 Falsche Intervention
(98)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(99)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892	A2 Falsche Intervention
(100)	NCT01686555	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ABT-199 in Female Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686555	A1 Falsche Patientenpopulation
(101)	NCT01794507	A Study Evaluating ABT-199 in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794507	A1 Falsche Patientenpopulation
(102)	NCT01794520	Study Evaluating ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794520	A1 Falsche Patientenpopulation
(103)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186	A5 Falscher Studientyp
(104)	NCT01969669	A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Metabolism of ABT-199. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969669	A1 Falsche Patientenpopulation
(105)	NCT01969682	A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Metabolism of ABT-199. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969682	A1 Falsche Patientenpopulation
(106)	NCT01969695	An Extension Study of ABT-199 in Subjects With Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969695	A1 Falsche Patientenpopulation
(107)	NCT01994837	A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994837	A1 Falsche Patientenpopulation
(108)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471	A2 Falsche Intervention
(109)	NCT02095574	A Pharmacokinetic Study to Assess How the Body Absorbs and Removes ABT-199 in Adults With Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095574	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(110)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282	A5 Falscher Studientyp
(111)	NCT02187861	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax (GDC-0199) Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (fNHL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187861	A2 Falsche Intervention
(112)	NCT02203773	Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203773	A1 Falsche Patientenpopulation
(113)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942	A2 Falsche Intervention
(114)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265731	A5 Falscher Studientyp
(115)	NCT02287233	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287233	A1 Falsche Patientenpopulation
(116)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918	A2 Falsche Intervention
(117)	NCT02391480	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABBV-075 in Subjects With Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391480	A2 Falsche Intervention
(118)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401503	A2 Falsche Intervention
(119)	NCT02419560	Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419560	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(120)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451	A2 Falsche Intervention
(121)	NCT02471391	ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471391	A1 Falsche Patientengruppe
(122)	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611323	A2 Falsche Intervention
(123)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640833	A2 Falsche Intervention
(124)	NCT02670044	A Study of Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged \geq 60 Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044	A1 Falsche Patientengruppe
(125)	NCT02677324	Study of ABT-199 (GDC-199) In Patients With Relapsed Or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677324	A1 Falsche Patientengruppe
(126)	NCT02689440	Therapy of Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML) With Dasatinib and Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689440	A1 Falsche Patientengruppe
(127)	NCT02755597	A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755597	A1 Falsche Patientengruppe
(128)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756611	A5 Falscher Studientyp
(129)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(130)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665	A2 Falsche Intervention
(131)	NCT02877550	Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877550	A1 Falsche Patientengruppe
(132)	NCT02899052	Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899052	A1 Falsche Patientengruppe
(133)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583	A2 Falsche Intervention
(134)	NCT02942290	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Azacitidine in Subjects With Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02942290	A1 Falsche Patientengruppe
(135)	NCT02951117	A Study of Venetoclax and ABBV-838 Combination Therapy With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma Whose Cancer Has Come Back or Had No Response to Recent Cancer Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951117	A1 Falsche Patientengruppe
(136)	NCT02956382	Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956382	A1 Falsche Patientengruppe
(137)	NCT02966756	A Study Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17b Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966756	A5 Falscher Studientyp
(138)	NCT02966782	A Study Evaluating Venetoclax Alone and in Combination With Azacitidine in Subjects With Relapsed/Refractory Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966782	A1 Falsche Patientengruppe
(139)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980731	A5 Falscher Studientyp
(140)	NCT02992522	Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992522	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(141)	NCT02993523	A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523	A1 Falsche Patientengruppe
(142)	NCT03000660	Trial of Venetoclax (ABT-199) and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Systemic AL Amyloidosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000660	A1 Falsche Patientengruppe
(143)	NCT03036904	Study of Venetoclax Plus DA-EPOCH-R for the Treatment of Aggressive B-Cell Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036904	A2 Falsche Intervention
(144)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328	A2 Falsche Intervention
(145)	NCT03054896	CRC043: A Phase II Study of Venetoclax in Combination With Dose-adjusted EPOCH-R for Patients With Richter's Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054896	A2 Falsche Intervention
(146)	NCT03064867	Venetoclax Plus R-ICE Chemotherapy for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064867	A1 Falsche Patientengruppe
(147)	NCT03069352	A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naïve Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069352	A1 Falsche Patientengruppe
(148)	NCT03082209	A Study of the Safety and Tolerability of ABBV-621 in Participants With Previously Treated Solid Tumors and Hematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082209	A2 Falsche Intervention
(149)	NCT03112174	Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112174	A1 Falsche Patientengruppe
(150)	NCT03113422	Phase II Venetoclax, Obinutuzumab and Bendamustine in High Tumor Burden Follicular Lymphoma as Front Line Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113422	A1 Falsche Patientengruppe
(151)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123029	A5 Falscher Studientyp
(152)	NCT03128879	Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(153)	NCT03136497	A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136497	A1 Falsche Patientenpopulation
(154)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181126	A1 Falsche Patientenpopulation
(155)	NCT03194932	Study of Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Leukemia of Ambiguous Lineage. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194932	A1 Falsche Patientenpopulation
(156)	NCT03214562	Study of the BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Combination With Standard Intensive Acute Myeloid Leukemia (AML) Induction/Consolidation Therapy With FLAG-IDA in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03214562	A1 Falsche Patientenpopulation
(157)	NCT03223610	Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223610	A2 Falsche Intervention
(158)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance \geq 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226301	A2 Falsche Intervention
(159)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236857	A5 Falscher Studientyp
(160)	NCT03255096	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of the Combination of RO6870810 and Venetoclax, With or Without Rituximab, in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255096	A1 Falsche Patientenpopulation
(161)	NCT03276468	Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276468	A2 Falsche Intervention
(162)	NCT03295240	The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295240	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(163)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310190	A5 Falscher Studientyp
(164)	NCT03312530	A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312530	A1 Falsche Patientenpopulation
(165)	NCT03314181	A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314181	A1 Falsche Patientenpopulation
(166)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy In ALL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319901	A1 Falsche Patientenpopulation
(167)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342144	A5 Falscher Studientyp
(168)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343678	A2 Falsche Intervention
(169)	NCT03357627	A Study of TAK-659 in Combination With Venetoclax for Adult Participants With Previously Treated Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357627	A2 Falsche Intervention
(170)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051	A2 Falsche Intervention
(171)	NCT03399539	Venetoclax, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399539	A1 Falsche Patientenpopulation
(172)	NCT03404193	Venetoclax in Combination With 10-Day Decitabine in Newly Diagnosed Elderly or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and Relapsed High-risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03404193	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(173)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156	A2 Falsche Intervention
(174)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415035	A5 Falscher Studientyp
(175)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393	A2 Falsche Intervention
(176)	NCT03441555	A Study of Venetoclax and Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441555	A1 Falsche Patientenpopulation
(177)	NCT03455504	Venetoclax Add in Combination With Fludarabine, Cytarabine and Idarubicine in Induction for Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455504	A1 Falsche Patientenpopulation
(178)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455517	A2 Falsche Intervention
(179)	NCT03466294	Azacitidine and Venetoclax as Induction Therapy With Venetoclax Maintenance in the Elderly With AML. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466294	A1 Falsche Patientenpopulation
(180)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467867	A2 Falsche Intervention
(181)	NCT03471260	Study of Venetoclax With the mIDH1 Inhibitor Ivosidenib (AG120) in IDH1-Mutated Hematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260	A2 Falsche Intervention
(182)	NCT03484520	A Study of Venetoclax and Dinaciclib (MK7965) in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484520	A1 Falsche Patientenpopulation
(183)	NCT03485547	Study of Venetoclax, a BCL2 Antagonist, for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485547	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(184)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644	A2 Falsche Intervention
(185)	NCT03505944	Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505944	A1 Falsche Patientenpopulation
(186)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562	A2 Falsche Intervention
(187)	NCT03523975	Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523975	A1 Falsche Patientenpopulation
(188)	NCT03534180	Venetoclax in Treating Participants With Recurrent or Refractory Mature T-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534180	A1 Falsche Patientenpopulation
(189)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534323	A2 Falsche Intervention
(190)	NCT03539744	A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539744	A1 Falsche Patientenpopulation
(191)	NCT03552692	Use of Venetoclax as Single Agent in Patients With Relapsed/Refractory BCL-2 Positive Peripheral T Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552692	A1 Falsche Patientenpopulation
(192)	NCT03557619	A Study to Assess the Effect of Venetoclax on Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Female Subjects With Different Hematological Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03557619	A5 Falscher Studientyp
(193)	NCT03567616	A Study of Venetoclax in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567616	A1 Falsche Patientenpopulation
(194)	NCT03567876	Rituximab, Bendamustine and Cytarabine Followed by Venetoclax in High Risk Elderly Patients With MCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567876	A1 Falsche Patientenpopulation
(195)	NCT03573024	Venetoclax and Azacitidine for Non-Elderly Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573024	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(196)	NCT03576547	Ponatinib + Venetoclax for Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576547	A1 Falsche Patientengruppe
(197)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928	A2 Falsche Intervention
(198)	NCT03583424	Venetoclax, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583424	A1 Falsche Patientengruppe
(199)	NCT03584009	A Phase II Study Comparing The Efficacy Of Venetoclax + Fulvestrant Vs. Fulvestrant In Women With Estrogen Receptor-Positive, Her2-Negative Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Recurrence Or Progression During Or After CDK4/6 Inhibitor Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03584009	A1 Falsche Patientengruppe
(200)	NCT03586609	Venetoclax, Cladribine, Low Dose Cytarabine, and Azacitidine in Treating Participants With Patients Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586609	A1 Falsche Patientengruppe
(201)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609593	A2 Falsche Intervention
(202)	NCT03613532	Venetoclax Added to Fludarabine + Busulfan Prior to Transplant for AML, MDS, and MDS/MPN. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532	A2 Falsche Intervention
(203)	NCT03625505	A Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625505	A1 Falsche Patientengruppe
(204)	NCT03629171	Liposome-encapsulated Daunorubicin-Cytarabine and Venetoclax in Treating Participants With Relapsed, Refractory or Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629171	A1 Falsche Patientengruppe
(205)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639324	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(206)	NTR6043	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043	A2 Falsche Intervention
(207)	NTR6249	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance \geq 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249	A2 Falsche Intervention
PharmNet.Bund			
(208)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed / Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(209)	2014-000576-26	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR)IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB ® IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(210)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(211)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND CHLORAMBUCIL IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CLL AND COEXISTING MEDICAL CONDITIONS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(212)	2014-002610-23	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are \geq 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientengruppe
(213)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(214)	2015-002915-14	A Phase II, Two-Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated with Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(215)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (VENICE I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(216)	2015-004411-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind Study of Bortezomib and Dexamethasone in Combination with Either Venetoclax or Placebo in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who are Sensitive or Naïve to Proteasome Inhibitors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientengruppe
(217)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS \leq 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS $>$ 6 OR CREATININE CLEARANCE $>$ 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(218)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (RvE) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GvE) versus obinutuzumab plus ibrutinib plus venetoclax (GIVe) in fit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without del(17p) or TP53 mutation - Eine prospektive, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Behandlung von körperlich fitten, nicht vorbehandelten CLL Patienten ohne del(17p) oder TP53 Mutationen, die eine von vier Kombinationstherapien erhalten: Standardchemoimmuntherapie (FCR/BR) , Rituximab und Venetoclax (RvE), Obinutuzumab und Venetoclax (GvE) oder Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax (GIVe). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(219)	2016-001466-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Ineligible for Standard Induction Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(220)	2016-002480-34	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(221)	2017-000439-14	A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(222)	2017-000830-68	A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND INCOMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
RCT: randomisierte klinische Studie			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-309 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach RCT für indirekte Vergleiche)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626	A5 Falscher Studientyp
(2)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904	A2 Falsche Intervention
(3)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616	A2 Falsche Intervention
(4)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892	A2 Falsche Intervention
(5)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186	A5 Falscher Studientyp
(6)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471	A2 Falsche Intervention
(7)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	A5 Falscher Studientyp
(8)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(9)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731	A5 Falscher Studientyp
(10)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918	A2 Falsche Intervention
(11)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT02406742	A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	A2 Falsche Intervention
(13)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	A2 Falsche Intervention
(14)	NCT02639910	Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of MOR208 With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	A2 Falsche Intervention
(15)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833	A2 Falsche Intervention
(16)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611	A5 Falscher Studientyp
(17)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(19)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	A2 Falsche Intervention
(20)	NCT02950051	Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02966756	A Study Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17b Deletion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756	A5 Falscher Studientyp
(22)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731	A5 Falscher Studientyp
(23)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	A2 Falsche Intervention
(24)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029	A5 Falscher Studientyp
(25)	NCT03128879	Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126	A1 Falsche Patientenpopulation
(27)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance ≥ 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	A2 Falsche Intervention
(28)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(29)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	A5 Falscher Studientyp
(30)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy In ALL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901	A1 Falsche Patientenpopulation
(31)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144	A5 Falscher Studientyp
(32)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678	A2 Falsche Intervention
(33)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051	A2 Falsche Intervention
(34)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156	A2 Falsche Intervention
(35)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035	A5 Falscher Studientyp
(36)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	A2 Falsche Intervention
(37)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517	A2 Falsche Intervention
(38)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(39)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867	A2 Falsche Intervention
(40)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644	A2 Falsche Intervention
(41)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562	A2 Falsche Intervention
(42)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323	A2 Falsche Intervention
(43)	NCT03576547	Ponatinib + Venetoclax for Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547	A1 Falsche Patientenpopulation
(44)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928	A2 Falsche Intervention
(45)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593	A2 Falsche Intervention
(46)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324	A2 Falsche Intervention
(47)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669	A5 Falscher Studientyp
EU-CTR			
(48)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20	A5 Falscher Studientyp
(49)	2013-002110-12	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(50)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199)... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40	A2 Falsche Intervention
(51)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24	A2 Falsche Intervention
(52)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	A2 Falsche Intervention
(53)	2015-002915-14	A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	A2 Falsche Intervention
(54)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) including those with the.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11	A5 Falscher Studientyp
(55)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS ≤ 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41	A2 Falsche Intervention
(56)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (RvE) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GvE) ve.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(57)	2015-004985-27	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27	A2 Falsche Intervention
(58)	2016-001097-15	Open-Label, Single Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life of Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (Venice II). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15	A5 Falscher Studientyp
(59)	2016-002293-12	Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12	A2 Falsche Intervention
(60)	2016-002599-29	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ≥ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29	A2 Falsche Intervention
(61)	2017-004699-77	A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77	A2 Falsche Intervention
ICTRP			
(62)	ACTRN12615000702516	An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic oestrogen receptor positive breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000702516	A1 Falsche Patientenpopulation
(63)	ACTRN12616000445471	A phase Ib clinical evaluation of Venetoclax in combination with chemotherapy in older patients with Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471	A1 Falsche Patientenpopulation
(64)	ACTRN12618001085268	A trial of Venetoclax in combination with Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) as induction therapy for newly diagnosed myeloma patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001085268	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(65)	DRKS00005327	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Patients With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327	A2 Falsche Intervention
(66)	DRKS00005494	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494	A5 Falscher Studientyp
(67)	DRKS00006063	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063	A2 Falsche Intervention
(68)	DRKS00008773	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating The Safety And Pharmacokinetics Of GDC-0199 (ABT-199) In Combination With Rituximab ® or Obinutuzumab (G) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine And Prednisone (Chop) In Patients With B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) and DLBCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008773	A2 Falsche Intervention
(69)	DRKS00011771	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771	A2 Falsche Intervention
(70)	DRKS00011773	A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(71)	EUCTR2013-002110-12-CZ	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ	A2 Falsche Intervention
(72)	EUCTR2014-000576-26-GB	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR) IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB @ IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000576-26-GB	A2 Falsche Intervention
(73)	EUCTR2014-000580-40-DE	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE	A2 Falsche Intervention
(74)	EUCTR2014-002610-23-DE	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are = 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(75)	EUCTR2014-003740-13-FR	A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients - OAsIs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR	A1 Falsche Patientenpopulation
(76)	EUCTR2015-002915-14-AT	The purpose of this study is to learn about the initial effects and safety of MOR00208, given together with idelalisib or venetoclax for treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). MOR00208 is an investigational drug - one that is not approved for use in this country. Idelalisib and venetoclax are approved in many countries including this country for treatment of CLL and in the United States for treatment of CLL/ SLL (idelalisib) and CLL (venetoclax). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(77)	EUCTR2015-004411-20-IE	A study evaluating venetoclax in Multiple Myeloma subjects, who are receiving bortezomib and dexamethasone as standard therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004411-20-IE	A1 Falsche Patientenpopulation
(78)	EUCTR2015-004606-41-DE	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE	A2 Falsche Intervention
(79)	EUCTR2015-004936-36-SE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE	A2 Falsche Intervention
(80)	EUCTR2015-004985-27-NL	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL	A2 Falsche Intervention
(81)	EUCTR2016-001097-15-HU	A study evaluating venetoclax (ABT-199) in subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) whose cancer has come back or who had no response to previous cancer treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU	A5 Falscher Studientyp
(82)	EUCTR2016-001760-10-AT	Phase II single-arm study of a combination of obinutuzumab (GA-101) and venetoclax (ABT-199) in recurrent or not responding diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001760-10-AT	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(83)	EUCTR2016-002480-34-DE	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination with Idasanutlin and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Obinutuzumab or Rituximab in combination with Idasanutlin and Venetoclax in patients with relapsed or refractory or diffuse large B-Cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002480-34-DE	A2 Falsche Intervention
(84)	EUCTR2016-002599-29-DK	A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK	A2 Falsche Intervention
(85)	EUCTR2016-005061-31-FR	EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005061-31-FR	A2 Falsche Intervention
(86)	EUCTR2017-000129-12-BE	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-BE	A1 Falsche Patientenpopulation
(87)	EUCTR2017-000129-12-CZ	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-CZ	A1 Falsche Patientenpopulation
(88)	EUCTR2017-000129-12-HU	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-HU	A1 Falsche Patientenpopulation
(89)	EUCTR2017-001060-38-SE	Venetoclax, lenalidomide and rituximab in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001060-38-SE	A1 Falsche Patientenpopulation
(90)	EUCTR2017-004232-11-ES	Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Venetoclax in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004232-11-ES	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(91)	EUCTR2017-004699-77-CZ	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ	A2 Falsche Intervention
(92)	ISRCTN01844152	Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152	A2 Falsche Intervention
(93)	ISRCTN13751862	Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	A2 Falsche Intervention
(94)	ISRCTN98335443	An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic ER-positive breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN98335443	A1 Falsche Patientenpopulation
(95)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626	A5 Falscher Studientyp
(96)	NCT01594229	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594229	A2 Falsche Intervention
(97)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904	A2 Falsche Intervention
(98)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616	A2 Falsche Intervention
(99)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(100)	NCT01686555	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ABT-199 in Female Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686555	A1 Falsche Patientenpopulation
(101)	NCT01794507	A Study Evaluating ABT-199 in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794507	A1 Falsche Patientenpopulation
(102)	NCT01794520	Study Evaluating ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794520	A1 Falsche Patientenpopulation
(103)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186	A5 Falscher Studientyp
(104)	NCT01969669	A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Metabolism of ABT-199. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969669	A1 Falsche Patientenpopulation
(105)	NCT01969682	A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Metabolism of ABT-199. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969682	A1 Falsche Patientenpopulation
(106)	NCT01969695	An Extension Study of ABT-199 in Subjects With Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969695	A1 Falsche Patientenpopulation
(107)	NCT01994837	A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994837	A1 Falsche Patientenpopulation
(108)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471	A2 Falsche Intervention
(109)	NCT02095574	A Pharmacokinetic Study to Assess How the Body Absorbs and Removes ABT-199 in Adults With Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095574	A1 Falsche Patientenpopulation
(110)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(111)	NCT02187861	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax (GDC-0199) Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (fNHL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187861	A2 Falsche Intervention
(112)	NCT02203773	Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203773	A1 Falsche Patientenpopulation
(113)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942	A2 Falsche Intervention
(114)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265731	A5 Falscher Studientyp
(115)	NCT02287233	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287233	A1 Falsche Patientenpopulation
(116)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918	A2 Falsche Intervention
(117)	NCT02391480	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABBV-075 in Subjects With Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391480	A2 Falsche Intervention
(118)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401503	A2 Falsche Intervention
(119)	NCT02419560	Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419560	A1 Falsche Patientenpopulation
(120)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451	A2 Falsche Intervention
(121)	NCT02471391	ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471391	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(122)	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611323	A2 Falsche Intervention
(123)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640833	A2 Falsche Intervention
(124)	NCT02670044	A Study of Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged \geq 60 Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044	A1 Falsche Patientenpopulation
(125)	NCT02677324	Study of ABT-199 (GDC-199) In Patients With Relapsed Or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677324	A1 Falsche Patientenpopulation
(126)	NCT02689440	Therapy of Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML) With Dasatinib and Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689440	A1 Falsche Patientenpopulation
(127)	NCT02755597	A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755597	A1 Falsche Patientenpopulation
(128)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756611	A5 Falscher Studientyp
(129)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897	A2 Falsche Intervention
(130)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665	A2 Falsche Intervention
(131)	NCT02877550	Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877550	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(132)	NCT02899052	Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899052	A1 Falsche Patientenpopulation
(133)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583	A2 Falsche Intervention
(134)	NCT02942290	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Azacitidine in Subjects With Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02942290	A1 Falsche Patientenpopulation
(135)	NCT02951117	A Study of Venetoclax and ABBV-838 Combination Therapy With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma Whose Cancer Has Come Back or Had No Response to Recent Cancer Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951117	A1 Falsche Patientenpopulation
(136)	NCT02956382	Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956382	A1 Falsche Patientenpopulation
(137)	NCT02966756	A Study Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17b Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966756	A5 Falscher Studientyp
(138)	NCT02966782	A Study Evaluating Venetoclax Alone and in Combination With Azacitidine in Subjects With Relapsed/Refractory Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966782	A1 Falsche Patientenpopulation
(139)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980731	A5 Falscher Studientyp
(140)	NCT02992522	Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992522	A2 Falsche Intervention
(141)	NCT02993523	A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(142)	NCT03000660	Trial of Venetoclax (ABT-199) and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Systemic AL Amyloidosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000660	A1 Falsche Patientengruppe
(143)	NCT03036904	Study of Venetoclax Plus DA-EPOCH-R for the Treatment of Aggressive B-Cell Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036904	A2 Falsche Intervention
(144)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328	A2 Falsche Intervention
(145)	NCT03054896	CRC043: A Phase II Study of Venetoclax in Combination With Dose-adjusted EPOCH-R for Patients With Richter's Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054896	A2 Falsche Intervention
(146)	NCT03064867	Venetoclax Plus R-ICE Chemotherapy for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064867	A1 Falsche Patientengruppe
(147)	NCT03069352	A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naive Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069352	A1 Falsche Patientengruppe
(148)	NCT03082209	A Study of the Safety and Tolerability of ABBV-621 in Participants With Previously Treated Solid Tumors and Hematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082209	A2 Falsche Intervention
(149)	NCT03112174	Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112174	A1 Falsche Patientengruppe
(150)	NCT03113422	Phase II Venetoclax, Obinutuzumab and Bendamustine in High Tumor Burden Follicular Lymphoma as Front Line Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113422	A1 Falsche Patientengruppe
(151)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123029	A5 Falscher Studientyp
(152)	NCT03128879	Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879	A2 Falsche Intervention
(153)	NCT03136497	A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136497	A1 Falsche Patientengruppe

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(154)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181126	A1 Falsche Patientenpopulation
(155)	NCT03194932	Study of Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Leukemia of Ambiguous Lineage. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194932	A1 Falsche Patientenpopulation
(156)	NCT03214562	Study of the BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Combination With Standard Intensive Acute Myeloid Leukemia (AML) Induction/Consolidation Therapy With FLAG-IDA in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03214562	A1 Falsche Patientenpopulation
(157)	NCT03223610	Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223610	A2 Falsche Intervention
(158)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance ≥ 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226301	A2 Falsche Intervention
(159)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236857	A5 Falscher Studientyp
(160)	NCT03255096	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of the Combination of RO6870810 and Venetoclax, With or Without Rituximab, in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255096	A1 Falsche Patientenpopulation
(161)	NCT03276468	Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276468	A2 Falsche Intervention
(162)	NCT03295240	The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295240	A1 Falsche Patientenpopulation
(163)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310190	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(164)	NCT03312530	A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312530	A1 Falsche Patientenpopulation
(165)	NCT03314181	A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314181	A1 Falsche Patientenpopulation
(166)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy In ALL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319901	A1 Falsche Patientenpopulation
(167)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342144	A5 Falscher Studientyp
(168)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343678	A2 Falsche Intervention
(169)	NCT03357627	A Study of TAK-659 in Combination With Venetoclax for Adult Participants With Previously Treated Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357627	A2 Falsche Intervention
(170)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051	A2 Falsche Intervention
(171)	NCT03399539	Venetoclax, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399539	A1 Falsche Patientenpopulation
(172)	NCT03404193	Venetoclax in Combination With 10-Day Decitabine in Newly Diagnosed Elderly or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and Relapsed High-risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03404193	A2 Falsche Intervention
(173)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156	A2 Falsche Intervention
(174)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415035	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(175)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393	A2 Falsche Intervention
(176)	NCT03441555	A Study of Venetoclax and Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441555	A1 Falsche Patientenpopulation
(177)	NCT03455504	Venetoclax Add in Combination With Fludarabine, Cytarabine and Idarubicine in Induction for Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455504	A1 Falsche Patientenpopulation
(178)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455517	A2 Falsche Intervention
(179)	NCT03466294	Azacitidine and Venetoclax as Induction Therapy With Venetoclax Maintenance in the Elderly With AML. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466294	A1 Falsche Patientenpopulation
(180)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467867	A2 Falsche Intervention
(181)	NCT03471260	Study of Venetoclax With the mIDH1 Inhibitor Ivosidenib (AG120) in IDH1-Mutated Hematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260	A2 Falsche Intervention
(182)	NCT03484520	A Study of Venetoclax and Dinaciclib (MK7965) in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484520	A1 Falsche Patientenpopulation
(183)	NCT03485547	Study of Venetoclax, a BCL2 Antagonist, for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485547	A1 Falsche Patientenpopulation
(184)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644	A2 Falsche Intervention
(185)	NCT03505944	Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505944	A1 Falsche Patientenpopulation
(186)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(187)	NCT03523975	Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523975	A1 Falsche Patientenpopulation
(188)	NCT03534180	Venetoclax in Treating Participants With Recurrent or Refractory Mature T-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534180	A1 Falsche Patientenpopulation
(189)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534323	A2 Falsche Intervention
(190)	NCT03539744	A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539744	A1 Falsche Patientenpopulation
(191)	NCT03552692	Use of Venetoclax as Single Agent in Patients With Relapsed/Refractory BCL-2 Positive Peripheral T Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552692	A1 Falsche Patientenpopulation
(192)	NCT03557619	A Study to Assess the Effect of Venetoclax on Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Female Subjects With Different Hematological Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03557619	A5 Falscher Studientyp
(193)	NCT03567616	A Study of Venetoclax in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567616	A1 Falsche Patientenpopulation
(194)	NCT03567876	Rituximab, Bendamustine and Cytarabine Followed by Venetoclax in High Risk Elderly Patients With MCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567876	A1 Falsche Patientenpopulation
(195)	NCT03573024	Venetoclax and Azacitidine for Non-Elderly Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573024	A1 Falsche Patientenpopulation
(196)	NCT03576547	Ponatinib + Venetoclax for Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576547	A1 Falsche Patientenpopulation
(197)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928	A2 Falsche Intervention
(198)	NCT03583424	Venetoclax, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583424	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(199)	NCT03584009	A Phase II Study Comparing The Efficacy Of Venetoclax + Fulvestrant Vs. Fulvestrant In Women With Estrogen Receptor-Positive, Her2-Negative Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Recurrence Or Progression During Or After CDK4/6 Inhibitor Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03584009	A1 Falsche Patientenpopulation
(200)	NCT03586609	Venetoclax, Cladribine, Low Dose Cytarabine, and Azacitidine in Treating Participants With Patients Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586609	A1 Falsche Patientenpopulation
(201)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609593	A2 Falsche Intervention
(202)	NCT03613532	Venetoclax Added to Fludarabine + Busulfan Prior to Transplant for AML, MDS, and MDS/MPN. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532	A2 Falsche Intervention
(203)	NCT03625505	A Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625505	A1 Falsche Patientenpopulation
(204)	NCT03629171	Liposome-encapsulated Daunorubicin-Cytarabine and Venetoclax in Treating Participants With Relapsed, Refractory or Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629171	A1 Falsche Patientenpopulation
(205)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639324	A2 Falsche Intervention
(206)	NTR6043	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043	A2 Falsche Intervention
(207)	NTR6249	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ≥ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(208)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed / Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(209)	2014-000576-26	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR)IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB ® IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(210)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(211)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND CHLORAMBUCIL IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CLL AND COEXISTING MEDICAL CONDITIONS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(212)	2014-002610-23	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are >= 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(213)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(214)	2015-002915-14	A Phase II, Two-Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated with Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(215)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (VENICE I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(216)	2015-004411-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind Study of Bortezomib and Dexamethasone in Combination with Either Venetoclax or Placebo in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who are Sensitive or Naïve to Proteasome Inhibitors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientengruppe
(217)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS ≤ 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(218)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (Rve) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (Gve) versus obinutuzumab plus ibrutinib plus venetoclax (GIVE) in fit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without del(17p) or TP53 mutation - Eine prospektive, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Behandlung von körperlich fitten, nicht vorbehandelten CLL Patienten ohne del(17p) oder TP53 Mutationen, die eine von vier Kombinationstherapien erhalten: Standardchemoimmuntherapie (FCR/BR), Rituximab und Venetoclax (Rve), Obinutuzumab und Venetoclax (Gve) oder Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax (GIVE). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(219)	2016-001466-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Ineligible for Standard Induction Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(220)	2016-002480-34	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(221)	2017-000439-14	A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(222)	2017-000830-68	A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND INCOMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
RCT: randomisierte klinische Studie			

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-310 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626	A5 Falscher Studientyp
(2)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904	A2 Falsche Intervention
(3)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616	A2 Falsche Intervention
(4)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892	A2 Falsche Intervention
(5)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889186	A5 Falscher Studientyp
(6)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471	A2 Falsche Intervention
(7)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	A5 Falscher Studientyp
(8)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(9)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731	A5 Falscher Studientyp
(10)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918	A2 Falsche Intervention
(11)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT02406742	A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	A2 Falsche Intervention
(13)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	A2 Falsche Intervention
(14)	NCT02639910	Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of MOR208 With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	A2 Falsche Intervention
(15)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833	A2 Falsche Intervention
(16)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611	A5 Falscher Studientyp
(17)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(19)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	A2 Falsche Intervention
(20)	NCT02950051	Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02966756	A Study Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17b Deletion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756	A5 Falscher Studientyp
(22)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731	A5 Falscher Studientyp
(23)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	A2 Falsche Intervention
(24)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029	A5 Falscher Studientyp
(25)	NCT03128879	Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126	A1 Falsche Patientenpopulation
(27)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance ≥ 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	A2 Falsche Intervention
(28)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(29)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	A5 Falscher Studientyp
(30)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy In ALL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901	A1 Falsche Patientenpopulation
(31)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144	A5 Falscher Studientyp
(32)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678	A2 Falsche Intervention
(33)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051	A2 Falsche Intervention
(34)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156	A2 Falsche Intervention
(35)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035	A5 Falscher Studientyp
(36)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	A2 Falsche Intervention
(37)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517	A2 Falsche Intervention
(38)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(39)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867	A2 Falsche Intervention
(40)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644	A2 Falsche Intervention
(41)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562	A2 Falsche Intervention
(42)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323	A2 Falsche Intervention
(43)	NCT03576547	Ponatinib + Venetoclax for Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547	A1 Falsche Patientenpopulation
(44)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928	A2 Falsche Intervention
(45)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593	A2 Falsche Intervention
(46)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324	A2 Falsche Intervention
(47)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669	A5 Falscher Studientyp
EU-CTR			
(48)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004027-20	A5 Falscher Studientyp
(49)	2013-002110-12	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(50)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199)... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40	A2 Falsche Intervention
(51)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24	A2 Falsche Intervention
(52)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	A2 Falsche Intervention
(53)	2015-002915-14	A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	A2 Falsche Intervention
(54)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) including those with the.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11	A5 Falscher Studientyp
(55)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS ≤ 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41	A2 Falsche Intervention
(56)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (Rve) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (Gve) ve.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(57)	2015-004985-27	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27	A2 Falsche Intervention
(58)	2016-001097-15	Open-Label, Single Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life of Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (Venice II). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15	A5 Falscher Studientyp
(59)	2016-002293-12	Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12	A2 Falsche Intervention
(60)	2016-002599-29	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ≥ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29	A2 Falsche Intervention
(61)	2017-004699-77	A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77	A2 Falsche Intervention
ICTRP			
(62)	ACTRN12615000702516	An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic oestrogen receptor positive breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000702516	A1 Falsche Patientenpopulation
(63)	ACTRN12616000445471	A phase Ib clinical evaluation of Venetoclax in combination with chemotherapy in older patients with Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471	A1 Falsche Patientenpopulation
(64)	ACTRN12618001085268	A trial of Venetoclax in combination with Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) as induction therapy for newly diagnosed myeloma patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001085268	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(65)	DRKS00005327	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Patients With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327	A2 Falsche Intervention
(66)	DRKS00005494	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005494	A5 Falscher Studientyp
(67)	DRKS00006063	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063	A2 Falsche Intervention
(68)	DRKS00008773	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating The Safety And Pharmacokinetics Of GDC-0199 (ABT-199) In Combination With Rituximab ® or Obinutuzumab (G) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine And Prednisone (Chop) In Patients With B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) and DLBCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008773	A2 Falsche Intervention
(69)	DRKS00011771	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771	A2 Falsche Intervention
(70)	DRKS00011773	A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(71)	EUCTR2013-002110-12-CZ	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ	A2 Falsche Intervention
(72)	EUCTR2014-000576-26-GB	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR) IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB @ IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000576-26-GB	A2 Falsche Intervention
(73)	EUCTR2014-000580-40-DE	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE	A2 Falsche Intervention
(74)	EUCTR2014-002610-23-DE	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are = 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(75)	EUCTR2014-003740-13-FR	A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients - OAsIs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR	A1 Falsche Patientenpopulation
(76)	EUCTR2015-002915-14-AT	The purpose of this study is to learn about the initial effects and safety of MOR00208, given together with idelalisib or venetoclax for treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). MOR00208 is an investigational drug - one that is not approved for use in this country. Idelalisib and venetoclax are approved in many countries including this country for treatment of CLL and in the United States for treatment of CLL/ SLL (idelalisib) and CLL (venetoclax). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(77)	EUCTR2015-004411-20-IE	A study evaluating venetoclax in Multiple Myeloma subjects, who are receiving bortezomib and dexamethasone as standard therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004411-20-IE	A1 Falsche Patientenpopulation
(78)	EUCTR2015-004606-41-DE	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE	A2 Falsche Intervention
(79)	EUCTR2015-004936-36-SE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE	A2 Falsche Intervention
(80)	EUCTR2015-004985-27-NL	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL	A2 Falsche Intervention
(81)	EUCTR2016-001097-15-HU	A study evaluating venetoclax (ABT-199) in subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) whose cancer has come back or who had no response to previous cancer treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU	A5 Falscher Studientyp
(82)	EUCTR2016-001760-10-AT	Phase II single-arm study of a combination of obinutuzumab (GA-101) and venetoclax (ABT-199) in recurrent or not responding diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001760-10-AT	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(83)	EUCTR2016-002480-34-DE	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination with Idasanutlin and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Obinutuzumab or Rituximab in combination with Idasanutlin and Venetoclax in patients with relapsed or refractory or diffuse large B-Cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002480-34-DE	A2 Falsche Intervention
(84)	EUCTR2016-002599-29-DK	A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK	A2 Falsche Intervention
(85)	EUCTR2016-005061-31-FR	EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005061-31-FR	A2 Falsche Intervention
(86)	EUCTR2017-000129-12-BE	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-BE	A1 Falsche Patientenpopulation
(87)	EUCTR2017-000129-12-CZ	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-CZ	A1 Falsche Patientenpopulation
(88)	EUCTR2017-000129-12-HU	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-HU	A1 Falsche Patientenpopulation
(89)	EUCTR2017-001060-38-SE	Venetoclax, lenalidomide and rituximab in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001060-38-SE	A1 Falsche Patientenpopulation
(90)	EUCTR2017-004232-11-ES	Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Venetoclax in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004232-11-ES	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(91)	EUCTR2017-004699-77-CZ	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ	A2 Falsche Intervention
(92)	ISRCTN01844152	Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152	A2 Falsche Intervention
(93)	ISRCTN13751862	Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	A2 Falsche Intervention
(94)	ISRCTN98335443	An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic ER-positive breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN98335443	A1 Falsche Patientenpopulation
(95)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626	A5 Falscher Studientyp
(96)	NCT01594229	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594229	A2 Falsche Intervention
(97)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904	A2 Falsche Intervention
(98)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616	A2 Falsche Intervention
(99)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(100)	NCT01686555	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ABT-199 in Female Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686555	A1 Falsche Patientenpopulation
(101)	NCT01794507	A Study Evaluating ABT-199 in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794507	A1 Falsche Patientenpopulation
(102)	NCT01794520	Study Evaluating ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794520	A1 Falsche Patientenpopulation
(103)	NCT01889186	A Study of the Efficacy of ABT-199 in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With the 17p Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889186	A5 Falscher Studientyp
(104)	NCT01969669	A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Metabolism of ABT-199. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969669	A1 Falsche Patientenpopulation
(105)	NCT01969682	A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Metabolism of ABT-199. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969682	A1 Falsche Patientenpopulation
(106)	NCT01969695	An Extension Study of ABT-199 in Subjects With Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969695	A1 Falsche Patientenpopulation
(107)	NCT01994837	A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994837	A1 Falsche Patientenpopulation
(108)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471	A2 Falsche Intervention
(109)	NCT02095574	A Pharmacokinetic Study to Assess How the Body Absorbs and Removes ABT-199 in Adults With Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095574	A1 Falsche Patientenpopulation
(110)	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141282	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(111)	NCT02187861	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax (GDC-0199) Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (fNHL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187861	A2 Falsche Intervention
(112)	NCT02203773	Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203773	A1 Falsche Patientenpopulation
(113)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942	A2 Falsche Intervention
(114)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265731	A5 Falscher Studientyp
(115)	NCT02287233	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287233	A1 Falsche Patientenpopulation
(116)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918	A2 Falsche Intervention
(117)	NCT02391480	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABBV-075 in Subjects With Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391480	A2 Falsche Intervention
(118)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401503	A2 Falsche Intervention
(119)	NCT02419560	Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419560	A1 Falsche Patientenpopulation
(120)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451	A2 Falsche Intervention
(121)	NCT02471391	ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471391	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(122)	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611323	A2 Falsche Intervention
(123)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640833	A2 Falsche Intervention
(124)	NCT02670044	A Study of Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged \geq 60 Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044	A1 Falsche Patientenpopulation
(125)	NCT02677324	Study of ABT-199 (GDC-199) In Patients With Relapsed Or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677324	A1 Falsche Patientenpopulation
(126)	NCT02689440	Therapy of Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML) With Dasatinib and Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689440	A1 Falsche Patientenpopulation
(127)	NCT02755597	A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755597	A1 Falsche Patientenpopulation
(128)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756611	A5 Falscher Studientyp
(129)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897	A2 Falsche Intervention
(130)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665	A2 Falsche Intervention
(131)	NCT02877550	Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877550	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(132)	NCT02899052	Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899052	A1 Falsche Patientenpopulation
(133)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583	A2 Falsche Intervention
(134)	NCT02942290	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Azacitidine in Subjects With Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02942290	A1 Falsche Patientenpopulation
(135)	NCT02951117	A Study of Venetoclax and ABBV-838 Combination Therapy With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma Whose Cancer Has Come Back or Had No Response to Recent Cancer Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951117	A1 Falsche Patientenpopulation
(136)	NCT02956382	Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956382	A1 Falsche Patientenpopulation
(137)	NCT02966756	A Study Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17b Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966756	A5 Falscher Studientyp
(138)	NCT02966782	A Study Evaluating Venetoclax Alone and in Combination With Azacitidine in Subjects With Relapsed/Refractory Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966782	A1 Falsche Patientenpopulation
(139)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980731	A5 Falscher Studientyp
(140)	NCT02992522	Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992522	A2 Falsche Intervention
(141)	NCT02993523	A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(142)	NCT03000660	Trial of Venetoclax (ABT-199) and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Systemic AL Amyloidosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000660	A1 Falsche Patientengruppe
(143)	NCT03036904	Study of Venetoclax Plus DA-EPOCH-R for the Treatment of Aggressive B-Cell Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036904	A2 Falsche Intervention
(144)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328	A2 Falsche Intervention
(145)	NCT03054896	CRC043: A Phase II Study of Venetoclax in Combination With Dose-adjusted EPOCH-R for Patients With Richter's Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054896	A2 Falsche Intervention
(146)	NCT03064867	Venetoclax Plus R-ICE Chemotherapy for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064867	A1 Falsche Patientengruppe
(147)	NCT03069352	A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naive Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069352	A1 Falsche Patientengruppe
(148)	NCT03082209	A Study of the Safety and Tolerability of ABBV-621 in Participants With Previously Treated Solid Tumors and Hematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082209	A2 Falsche Intervention
(149)	NCT03112174	Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112174	A1 Falsche Patientengruppe
(150)	NCT03113422	Phase II Venetoclax, Obinutuzumab and Bendamustine in High Tumor Burden Follicular Lymphoma as Front Line Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113422	A1 Falsche Patientengruppe
(151)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123029	A5 Falscher Studientyp
(152)	NCT03128879	Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879	A2 Falsche Intervention
(153)	NCT03136497	A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136497	A1 Falsche Patientengruppe

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(154)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181126	A1 Falsche Patientenpopulation
(155)	NCT03194932	Study of Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Leukemia of Ambiguous Lineage. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194932	A1 Falsche Patientenpopulation
(156)	NCT03214562	Study of the BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Combination With Standard Intensive Acute Myeloid Leukemia (AML) Induction/Consolidation Therapy With FLAG-IDA in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03214562	A1 Falsche Patientenpopulation
(157)	NCT03223610	Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223610	A2 Falsche Intervention
(158)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance ≥ 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226301	A2 Falsche Intervention
(159)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236857	A5 Falscher Studientyp
(160)	NCT03255096	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of the Combination of RO6870810 and Venetoclax, With or Without Rituximab, in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255096	A1 Falsche Patientenpopulation
(161)	NCT03276468	Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276468	A2 Falsche Intervention
(162)	NCT03295240	The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295240	A1 Falsche Patientenpopulation
(163)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310190	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(164)	NCT03312530	A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312530	A1 Falsche Patientenpopulation
(165)	NCT03314181	A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314181	A1 Falsche Patientenpopulation
(166)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy In ALL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319901	A1 Falsche Patientenpopulation
(167)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342144	A5 Falscher Studientyp
(168)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343678	A2 Falsche Intervention
(169)	NCT03357627	A Study of TAK-659 in Combination With Venetoclax for Adult Participants With Previously Treated Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357627	A2 Falsche Intervention
(170)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051	A2 Falsche Intervention
(171)	NCT03399539	Venetoclax, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399539	A1 Falsche Patientenpopulation
(172)	NCT03404193	Venetoclax in Combination With 10-Day Decitabine in Newly Diagnosed Elderly or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and Relapsed High-risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03404193	A2 Falsche Intervention
(173)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156	A2 Falsche Intervention
(174)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415035	A5 Falscher Studientyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(175)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393	A2 Falsche Intervention
(176)	NCT03441555	A Study of Venetoclax and Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441555	A1 Falsche Patientengruppe
(177)	NCT03455504	Venetoclax Add in Combination With Fludarabine, Cytarabine and Idarubicine in Induction for Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455504	A1 Falsche Patientengruppe
(178)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455517	A2 Falsche Intervention
(179)	NCT03466294	Azacitidine and Venetoclax as Induction Therapy With Venetoclax Maintenance in the Elderly With AML. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466294	A1 Falsche Patientengruppe
(180)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467867	A2 Falsche Intervention
(181)	NCT03471260	Study of Venetoclax With the mIDH1 Inhibitor Ivosidenib (AG120) in IDH1-Mutated Hematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260	A2 Falsche Intervention
(182)	NCT03484520	A Study of Venetoclax and Dinaciclib (MK7965) in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484520	A1 Falsche Patientengruppe
(183)	NCT03485547	Study of Venetoclax, a BCL2 Antagonist, for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485547	A1 Falsche Patientengruppe
(184)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644	A2 Falsche Intervention
(185)	NCT03505944	Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505944	A1 Falsche Patientengruppe
(186)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(187)	NCT03523975	Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523975	A1 Falsche Patientenpopulation
(188)	NCT03534180	Venetoclax in Treating Participants With Recurrent or Refractory Mature T-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534180	A1 Falsche Patientenpopulation
(189)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534323	A2 Falsche Intervention
(190)	NCT03539744	A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539744	A1 Falsche Patientenpopulation
(191)	NCT03552692	Use of Venetoclax as Single Agent in Patients With Relapsed/Refractory BCL-2 Positive Peripheral T Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552692	A1 Falsche Patientenpopulation
(192)	NCT03557619	A Study to Assess the Effect of Venetoclax on Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Female Subjects With Different Hematological Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03557619	A5 Falscher Studientyp
(193)	NCT03567616	A Study of Venetoclax in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567616	A1 Falsche Patientenpopulation
(194)	NCT03567876	Rituximab, Bendamustine and Cytarabine Followed by Venetoclax in High Risk Elderly Patients With MCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567876	A1 Falsche Patientenpopulation
(195)	NCT03573024	Venetoclax and Azacitidine for Non-Elderly Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573024	A1 Falsche Patientenpopulation
(196)	NCT03576547	Ponatinib + Venetoclax for Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576547	A1 Falsche Patientenpopulation
(197)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928	A2 Falsche Intervention
(198)	NCT03583424	Venetoclax, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583424	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(199)	NCT03584009	A Phase II Study Comparing The Efficacy Of Venetoclax + Fulvestrant Vs. Fulvestrant In Women With Estrogen Receptor-Positive, Her2-Negative Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Recurrence Or Progression During Or After CDK4/6 Inhibitor Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03584009	A1 Falsche Patientenpopulation
(200)	NCT03586609	Venetoclax, Cladribine, Low Dose Cytarabine, and Azacitidine in Treating Participants With Patients Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586609	A1 Falsche Patientenpopulation
(201)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609593	A2 Falsche Intervention
(202)	NCT03613532	Venetoclax Added to Fludarabine + Busulfan Prior to Transplant for AML, MDS, and MDS/MPN. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532	A2 Falsche Intervention
(203)	NCT03625505	A Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625505	A1 Falsche Patientenpopulation
(204)	NCT03629171	Liposome-encapsulated Daunorubicin-Cytarabine and Venetoclax in Treating Participants With Relapsed, Refractory or Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629171	A1 Falsche Patientenpopulation
(205)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639324	A2 Falsche Intervention
(206)	NTR6043	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043	A2 Falsche Intervention
(207)	NTR6249	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ≥ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(208)	2012-004027-20	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects with Relapsed / Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(209)	2014-000576-26	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR)IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB ® IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(210)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(211)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND CHLORAMBUCIL IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CLL AND COEXISTING MEDICAL CONDITIONS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(212)	2014-002610-23	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are >= 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(213)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(214)	2015-002915-14	A Phase II, Two-Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated with Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(215)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (VENICE I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(216)	2015-004411-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind Study of Bortezomib and Dexamethasone in Combination with Either Venetoclax or Placebo in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who are Sensitive or Naïve to Proteasome Inhibitors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientengruppe
(217)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS <= 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(218)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (Rve) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (Gve) versus obinutuzumab plus ibrutinib plus venetoclax (GIVE) in fit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without del(17p) or TP53 mutation - Eine prospektive, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Behandlung von körperlich fitten, nicht vorbehandelten CLL Patienten ohne del(17p) oder TP53 Mutationen, die eine von vier Kombinationstherapien erhalten: Standardchemoimmuntherapie (FCR/BR), Rituximab und Venetoclax (Rve), Obinutuzumab und Venetoclax (Gve) oder Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax (GIVE). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(219)	2016-001466-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Ineligible for Standard Induction Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientengruppe
(220)	2016-002480-34	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientengruppe
(221)	2017-000439-14	A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(222)	2017-000830-68	A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND INCOMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientengruppe

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-311 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche nach weiteren Unterlagen)

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328626	A5 Falscher Studientyp
(2)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904	A2 Falsche Intervention
(3)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616	A2 Falsche Intervention
(4)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685892	A2 Falsche Intervention
(5)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471	A2 Falsche Intervention
(6)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942	A2 Falsche Intervention
(7)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265731	A5 Falscher Studientyp
(8)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296918	A2 Falsche Intervention
(9)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401503	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(10)	NCT02406742	A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	A2 Falsche Intervention
(11)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT02639910	Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of MOR208 With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	A2 Falsche Intervention
(13)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833	A2 Falsche Intervention
(14)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756611	A7 Falscher Publikationstyp
(15)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	A2 Falsche Intervention
(16)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	A2 Falsche Intervention
(17)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT02950051	Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(19)	NCT02966756	A Study Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17b Deletion. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966756	A7 Falscher Publikationstyp
(20)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980731	A7 Falscher Publikationstyp
(21)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	A2 Falsche Intervention
(22)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123029	A5 Falscher Studientyp
(23)	NCT03128879	Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	A2 Falsche Intervention
(24)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126	A1 Falsche Patientenpopulation
(25)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance \geq 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857	A7 Falscher Publikationstyp
(27)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	A5 Falscher Studientyp
(28)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy In ALL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(29)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342144	A5 Falscher Studientyp
(30)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343678	A2 Falsche Intervention
(31)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379051	A2 Falsche Intervention
(32)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406156	A1 Falsche Patientenpopulation
(33)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03415035	A5 Falscher Studientyp
(34)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	A2 Falsche Intervention
(35)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455517	A2 Falsche Intervention
(36)	NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	A2 Falsche Intervention
(37)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467867	A2 Falsche Intervention
(38)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(39)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562	A2 Falsche Intervention
(40)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323	A2 Falsche Intervention
(41)	NCT03576547	Ponatinib + Venetoclax for Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547	A1 Falsche Patientenpopulation
(42)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580928	A2 Falsche Intervention
(43)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609593	A2 Falsche Intervention
(44)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639324	A2 Falsche Intervention
(45)	NCT03659669	A Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in Routine Clinical Practice. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 12.09.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03659669	A5 Falscher Studientyp
EU-CTR			
(46)	2013-002110-12	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12	A2 Falsche Intervention
(47)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40	A2 Falsche Intervention
(48)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(49)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	A2 Falsche Intervention
(50)	2015-002915-14	A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	A2 Falsche Intervention
(51)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) including those with the.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003667-11	A7 Falscher Publikationstyp
(52)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS ≤ 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41	A2 Falsche Intervention
(53)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (Rve) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (Gve) ve.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36	A2 Falsche Intervention
(54)	2015-004985-27	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, foll.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004985-27	A2 Falsche Intervention
(55)	2016-001097-15	Open-Label, Single Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life of Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (Venice II). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001097-15	A7 Falscher Publikationstyp

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(56)	2016-002293-12	Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12	A2 Falsche Intervention
(57)	2016-002599-29	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance \geq 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29	A2 Falsche Intervention
(58)	2017-004699-77	A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77	A2 Falsche Intervention
ICTRP			
(59)	ACTRN12615000702516	An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic oestrogen receptor positive breast cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000702516	A1 Falsche Patientenpopulation
(60)	ACTRN12616000445471	A phase Ib clinical evaluation of Venetoclax in combination with chemotherapy in older patients with Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000445471	A1 Falsche Patientenpopulation
(61)	ACTRN12618001085268	A trial of Venetoclax in combination with Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) as induction therapy for newly diagnosed myeloma patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001085268	A1 Falsche Patientenpopulation
(62)	DRKS00005327	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Patients With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005327	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(63)	DRKS00006063	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006063	A2 Falsche Intervention
(64)	DRKS00008773	A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating The Safety And Pharmacokinetics Of GDC-0199 (ABT-199) In Combination With Rituximab ® or Obinutuzumab (G) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine And Prednisone (Chop) In Patients With B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) and DLBCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008773	A2 Falsche Intervention
(65)	DRKS00011771	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GivE) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771	A2 Falsche Intervention
(66)	DRKS00011773	A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773	A2 Falsche Intervention
(67)	EUCTR2013-002110-12-CZ	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(68)	EUCTR2014-000576-26-GB	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR) IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB® IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000576-26-GB	A2 Falsche Intervention
(69)	EUCTR2014-000580-40-DE	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000580-40-DE	A2 Falsche Intervention
(70)	EUCTR2014-002610-23-DE	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are = 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002610-23-DE	A1 Falsche Patientenpopulation
(71)	EUCTR2014-003740-13-FR	A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients - OAs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR	A1 Falsche Patientenpopulation
(72)	EUCTR2015-002915-14-AT	The purpose of this study is to learn about the initial effects and safety of MOR00208, given together with idelalisib or venetoclax for treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). MOR00208 is an investigational drug - one that is not approved for use in this country. Idelalisib and venetoclax are approved in many countries including this country for treatment of CLL and in the United States for treatment of CLL/ SLL (idelalisib) and CLL (venetoclax). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT	A2 Falsche Intervention
(73)	EUCTR2015-004411-20-IE	A study evaluating venetoclax in Multiple Myeloma subjects, who are receiving bortezomib and dexamethasone as standard therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004411-20-IE	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(74)	EUCTR2015-004606-41-DE	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE	A2 Falsche Intervention
(75)	EUCTR2015-004936-36-SE	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE	A2 Falsche Intervention
(76)	EUCTR2015-004985-27-NL	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004985-27-NL	A2 Falsche Intervention
(77)	EUCTR2016-001097-15-HU	A study evaluating venetoclax (ABT-199) in subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) whose cancer has come back or who had no response to previous cancer treatments. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001097-15-HU	A7 Falscher Publikationstyp
(78)	EUCTR2016-001760-10-AT	Phase II single-arm study of a combination of obinutuzumab (GA-101) and venetoclax (ABT-199) in recurrent or not responding diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001760-10-AT	A2 Falsche Intervention
(79)	EUCTR2016-002480-34-DE	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination with Idasanutlin and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Obinutuzumab or Rituximab in combination with Idasanutlin and Venetoclax in patients with relapsed or refractory or diffuse large B-Cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002480-34-DE	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(80)	EUCTR2016-002599-29-DK	A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK	A2 Falsche Intervention
(81)	EUCTR2016-005061-31-FR	EVALUATION OF THE COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005061-31-FR	A2 Falsche Intervention
(82)	EUCTR2017-000129-12-BE	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-BE	A1 Falsche Patientenpopulation
(83)	EUCTR2017-000129-12-CZ	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-CZ	A1 Falsche Patientenpopulation
(84)	EUCTR2017-000129-12-HU	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-HU	A1 Falsche Patientenpopulation
(85)	EUCTR2017-001060-38-SE	Venetoclax, lenalidomide and rituximab in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001060-38-SE	A1 Falsche Patientenpopulation
(86)	EUCTR2017-004232-11-ES	Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Venetoclax in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004232-11-ES	A1 Falsche Patientenpopulation
(87)	EUCTR2017-004699-77-CZ	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(88)	ISRCTN01844152	Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimes. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152	A2 Falsche Intervention
(89)	ISRCTN13751862	Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	A2 Falsche Intervention
(90)	ISRCTN98335443	An early phase study of ABT-199 in combination with tamoxifen in metastatic ER-positive breast cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN98335443	A1 Falsche Patientengruppe
(91)	NCT01328626	A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328626	A5 Falscher Studientyp
(92)	NCT01594229	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594229	A2 Falsche Intervention
(93)	NCT01671904	A Study of Venetoclax in Combination With Bendamustine + Rituximab or Bendamustine + Obinutuzumab in Participants With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904	A2 Falsche Intervention
(94)	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616	A2 Falsche Intervention
(95)	NCT01685892	A Study of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685892	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(96)	NCT01686555	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ABT-199 in Female Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686555 <u>5</u>	A1 Falsche Patientenpopulation
(97)	NCT01794507	A Study Evaluating ABT-199 in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794507 <u>7</u>	A1 Falsche Patientenpopulation
(98)	NCT01794520	Study Evaluating ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794520 <u>0</u>	A1 Falsche Patientenpopulation
(99)	NCT01969669	A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Metabolism of ABT-199. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969669 <u>2</u>	A1 Falsche Patientenpopulation
(100)	NCT01969682	A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Metabolism of ABT-199. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969682 <u>2</u>	A1 Falsche Patientenpopulation
(101)	NCT01969695	An Extension Study of ABT-199 in Subjects With Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969695 <u>5</u>	A1 Falsche Patientenpopulation
(102)	NCT01994837	A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994837 <u>7</u>	A1 Falsche Patientenpopulation
(103)	NCT02005471	A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471 <u>1</u>	A2 Falsche Intervention
(104)	NCT02095574	A Pharmacokinetic Study to Assess How the Body Absorbs and Removes ABT-199 in Adults With Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095574 <u>4</u>	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(105)	NCT02187861	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax (GDC-0199) Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (fNHL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187861	A2 Falsche Intervention
(106)	NCT02203773	Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203773	A1 Falsche Patientenpopulation
(107)	NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242942	A2 Falsche Intervention
(108)	NCT02265731	Study Evaluating Venetoclax in Subjects With Hematological Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02265731	A5 Falscher Studientyp
(109)	NCT02287233	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287233	A1 Falsche Patientenpopulation
(110)	NCT02296918	Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory or Untreated CLL/SLL/PLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296918	A2 Falsche Intervention
(111)	NCT02391480	A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABBV-075 in Subjects With Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02391480	A2 Falsche Intervention
(112)	NCT02401503	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by ABT-199 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BAG). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401503	A2 Falsche Intervention
(113)	NCT02419560	Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419560	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(114)	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451	A2 Falsche Intervention
(115)	NCT02471391	ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471391	A1 Falsche Patientengruppe
(116)	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611323	A2 Falsche Intervention
(117)	NCT02640833	A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640833	A2 Falsche Intervention
(118)	NCT02670044	A Study of Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged \geq 60 Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044	A1 Falsche Patientengruppe
(119)	NCT02677324	Study of ABT-199 (GDC-199) In Patients With Relapsed Or Refractory Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677324	A1 Falsche Patientengruppe
(120)	NCT02689440	Therapy of Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML) With Dasatinib and Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689440	A1 Falsche Patientengruppe
(121)	NCT02755597	A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755597	A1 Falsche Patientengruppe

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(122)	NCT02756611	A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756611	A7 Falscher Publikationstyp
(123)	NCT02756897	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897	A2 Falsche Intervention
(124)	NCT02758665	Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665	A2 Falsche Intervention
(125)	NCT02877550	Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877550	A1 Falsche Patientenpopulation
(126)	NCT02899052	Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899052	A1 Falsche Patientenpopulation
(127)	NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583	A2 Falsche Intervention
(128)	NCT02942290	A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Azacitidine in Subjects With Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02942290	A1 Falsche Patientenpopulation
(129)	NCT02951117	A Study of Venetoclax and ABBV-838 Combination Therapy With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma Whose Cancer Has Come Back or Had No Response to Recent Cancer Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951117	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(130)	NCT02956382	Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956382	A1 Falsche Patientenpopulation
(131)	NCT02966756	A Study Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17b Deletion. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966756	A7 Falscher Publikationstyp
(132)	NCT02966782	A Study Evaluating Venetoclax Alone and in Combination With Azacitidine in Subjects With Relapsed/Refractory Myelodysplastic Syndromes (MDS). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966782	A1 Falsche Patientenpopulation
(133)	NCT02980731	A Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life for Subjects With Relapsed (Your Cancer Has Come Back) or Refractory (no Response to Previous Cancer Treatments) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) While Receiving Venetoclax Monotherapy (a Single Agent). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02980731	A7 Falscher Publikationstyp
(134)	NCT02992522	Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992522	A2 Falsche Intervention
(135)	NCT02993523	A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993523	A1 Falsche Patientenpopulation
(136)	NCT03000660	Trial of Venetoclax (ABT-199) and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Systemic AL Amyloidosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000660	A1 Falsche Patientenpopulation
(137)	NCT03036904	Study of Venetoclax Plus DA-EPOCH-R for the Treatment of Aggressive B-Cell Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036904	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(138)	NCT03045328	Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328	A2 Falsche Intervention
(139)	NCT03054896	CRC043: A Phase II Study of Venetoclax in Combination With Dose-adjusted EPOCH-R for Patients With Richter's Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054896	A2 Falsche Intervention
(140)	NCT03064867	Venetoclax Plus R-ICE Chemotherapy for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064867	A1 Falsche Patientenpopulation
(141)	NCT03069352	A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naive Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069352	A1 Falsche Patientenpopulation
(142)	NCT03082209	A Study of the Safety and Tolerability of ABBV-621 in Participants With Previously Treated Solid Tumors and Hematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082209	A2 Falsche Intervention
(143)	NCT03112174	Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112174	A1 Falsche Patientenpopulation
(144)	NCT03113422	Phase II Venetoclax, Obinutuzumab and Bendamustine in High Tumor Burden Follicular Lymphoma as Front Line Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113422	A1 Falsche Patientenpopulation
(145)	NCT03123029	Expanded Access to Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123029	A5 Falscher Studientyp
(146)	NCT03128879	Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(147)	NCT03136497	A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136497	A1 Falsche Patientengruppe
(148)	NCT03181126	A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181126	A1 Falsche Patientengruppe
(149)	NCT03194932	Study of Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Leukemia of Ambiguous Lineage. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194932	A1 Falsche Patientengruppe
(150)	NCT03214562	Study of the BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Combination With Standard Intensive Acute Myeloid Leukemia (AML) Induction/Consolidation Therapy With FLAG-IDA in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03214562	A1 Falsche Patientengruppe
(151)	NCT03223610	Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223610	A2 Falsche Intervention
(152)	NCT03226301	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance ≥ 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226301	A2 Falsche Intervention
(153)	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236857	A5 Falscher Studientyp
(154)	NCT03255096	A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of the Combination of RO6870810 and Venetoclax, With or Without Rituximab, in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255096	A1 Falsche Patientengruppe

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(155)	NCT03276468	Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276468	A2 Falsche Intervention
(156)	NCT03295240	The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295240	A1 Falsche Patientenpopulation
(157)	NCT03310190	Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310190	A5 Falscher Studientyp
(158)	NCT03312530	A Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Participants With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312530	A1 Falsche Patientenpopulation
(159)	NCT03314181	A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314181	A1 Falsche Patientenpopulation
(160)	NCT03319901	Venetoclax and Chemotherapy In ALL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319901	A1 Falsche Patientenpopulation
(161)	NCT03342144	Study of the Use of Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Under Real-Life Setting. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03342144	A5 Falscher Studientyp
(162)	NCT03343678	This Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia is Done to Determine a Safe and Effective Dose of BI 836826 in Combination With Venetoclax. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343678	A2 Falsche Intervention
(163)	NCT03357627	A Study of TAK-659 in Combination With Venetoclax for Adult Participants With Previously Treated Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357627	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(164)	NCT03379051	Venetoclax in Combination With Ublituximab and Umbralisib (TGR-1202) in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379051	A2 Falsche Intervention
(165)	NCT03399539	Venetoclax, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399539	A1 Falsche Patientenpopulation
(166)	NCT03404193	Venetoclax in Combination With 10-Day Decitabine in Newly Diagnosed Elderly or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and Relapsed High-risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03404193	A2 Falsche Intervention
(167)	NCT03406156	A Study in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects, Excluding Those With the 17p Deletion, to Evaluate Debulking Regimens Prior to Initiating Venetoclax Combination Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406156	A1 Falsche Patientenpopulation
(168)	NCT03415035	Study Venetoclax Effectiveness and Real-Life Treatment Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415035	A5 Falscher Studientyp
(169)	NCT03422393	Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393	A2 Falsche Intervention
(170)	NCT03441555	A Study of Venetoclax and Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03441555	A1 Falsche Patientenpopulation
(171)	NCT03455504	Venetoclax Add in Combination With Fludarabine, Cytarabine and Idarubicine in Induction for Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455504	A1 Falsche Patientenpopulation
(172)	NCT03455517	Activity and Safety of Front-line Venetoclax and Rituximab in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455517	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(173)	NCT03466294	Azacitidine and Venetoclax as Induction Therapy With Venetoclax Maintenance in the Elderly With AML. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466294	A1 Falsche Patientenpopulation
(174)	NCT03467867	A Study of Venetoclax and Rituximab/Hyaluronidase Human in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467867	A2 Falsche Intervention
(175)	NCT03471260	Study of Venetoclax With the mIDH1 Inhibitor Ivosidenib (AG120) in IDH1-Mutated Hematologic Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260	A2 Falsche Intervention
(176)	NCT03484520	A Study of Venetoclax and Dinaciclib (MK7965) in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484520	A1 Falsche Patientenpopulation
(177)	NCT03485547	Study of Venetoclax, a BCL2 Antagonist, for Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485547	A1 Falsche Patientenpopulation
(178)	NCT03504644	Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504644	A2 Falsche Intervention
(179)	NCT03505944	Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03505944	A1 Falsche Patientenpopulation
(180)	NCT03513562	Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562	A2 Falsche Intervention
(181)	NCT03523975	Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523975	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(182)	NCT03534180	Venetoclax in Treating Participants With Recurrent or Refractory Mature T-Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534180	A1 Falsche Patientenpopulation
(183)	NCT03534323	Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534323	A2 Falsche Intervention
(184)	NCT03539744	A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539744	A1 Falsche Patientenpopulation
(185)	NCT03552692	Use of Venetoclax as Single Agent in Patients With Relapsed/Refractory BCL-2 Positive Peripheral T Cell Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552692	A1 Falsche Patientenpopulation
(186)	NCT03557619	A Study to Assess the Effect of Venetoclax on Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in Female Subjects With Different Hematological Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03557619	A5 Falscher Studientyp
(187)	NCT03567616	A Study of Venetoclax in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567616	A1 Falsche Patientenpopulation
(188)	NCT03567876	Rituximab, Bendamustine and Cytarabine Followed by Venetoclax in High Risk Elderly Patients With MCL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567876	A1 Falsche Patientenpopulation
(189)	NCT03573024	Venetoclax and Azacitidine for Non-Elderly Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573024	A1 Falsche Patientenpopulation
(190)	NCT03576547	Ponatinib + Venetoclax for Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576547	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(191)	NCT03580928	Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab for Initial Therapy of CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580928	A2 Falsche Intervention
(192)	NCT03583424	Venetoclax, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583424	A1 Falsche Patientenpopulation
(193)	NCT03584009	A Phase II Study Comparing The Efficacy Of Venetoclax + Fulvestrant Vs. Fulvestrant In Women With Estrogen Receptor-Positive, Her2-Negative Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Recurrence Or Progression During Or After CDK4/6 Inhibitor Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03584009	A1 Falsche Patientenpopulation
(194)	NCT03586609	Venetoclax, Cladribine, Low Dose Cytarabine, and Azacitidine in Treating Participants With Patients Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586609	A1 Falsche Patientenpopulation
(195)	NCT03609593	Bendamustine/Rituximab Followed by Venetoclax and Rituximab for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609593	A2 Falsche Intervention
(196)	NCT03613532	Venetoclax Added to Fludarabine + Busulfan Prior to Transplant for AML, MDS, and MDS/MPN. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613532	A2 Falsche Intervention
(197)	NCT03625505	A Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625505	A1 Falsche Patientenpopulation
(198)	NCT03629171	Liposome-encapsulated Daunorubicin-Cytarabine and Venetoclax in Treating Participants With Relapsed, Refractory or Untreated Acute Myeloid Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03629171	A1 Falsche Patientenpopulation

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(199)	NCT03639324	Rituximab, Idelalisib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639324	A2 Falsche Intervention
(200)	NTR6043	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043	A2 Falsche Intervention
(201)	NTR6249	A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance \geq 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 13.09.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249	A2 Falsche Intervention
PharmNet.Bund			
(202)	2014-000576-26	A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR)IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB ® IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(203)	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199) followed by ABT-199 and GA101 maintenance in CLL patients. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(204)	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND CHLORAMBUCIL IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CLL AND COEXISTING MEDICAL CONDITIONS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(205)	2014-002610-23	A Phase ½ Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are >= 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(206)	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(207)	2015-002915-14	A Phase II, Two-Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated with Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(208)	2015-003667-11	Open-Label, Single Arm, Phase 3B, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT 199) in Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (VENICE I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Falscher Publikationstyp
(209)	2015-004411-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind Study of Bortezomib and Dexamethasone in Combination with Either Venetoclax or Placebo in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who are Sensitive or Naïve to Proteasome Inhibitors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientenpopulation
(210)	2015-004606-41	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS <= 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION (CLL2-GIVE-TRIAL OF THE GCLLSG). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(211)	2015-004936-36	A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (RVe) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GVe) versus obinutuzumab plus ibrutinib plus venetoclax (GIVe) in fit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without del(17p) or TP53 mutation - Eine prospektive, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Behandlung von körperlich fitten, nicht vorbehandelten CLL Patienten ohne del(17p) oder TP53 Mutationen, die eine von vier Kombinationstherapien erhalten: Standardchemoimmuntherapie (FCR/BR), Rituximab und Venetoclax (RVe), Obinutuzumab und Venetoclax (GVe) oder Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax (GIVe). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(212)	2016-001466-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Ineligible for Standard Induction Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientengruppe
(213)	2016-002480-34	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientengruppe
(214)	2017-000439-14	A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Falscher Studientyp
(215)	2017-000830-68	A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND INCOMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 14.09.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Patientengruppe

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-312 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-312 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-312 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M13-982

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p><i>Offene Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von ABT-199 (GDC-0199) bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer oder nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17 p Deletion</i></p> <p>Primäres Ziel (2 Jahre): Evaluierung der Wirksamkeit einer Monotherapie mit Venetoclax bei Studienteilnehmern mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion aufweisen. Die Wirksamkeit wird anhand der Gesamtansprechrate (ORR) bemessen.</p> <p>Weitere Ziele (2 bzw. 5 Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Remissionsrate (CR-Rate) • Partielle Remissionsrate (PR-Rate) • Ansprechdauer (DOR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Ereignisfreies Überleben (EFS) • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) • Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) • Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl • Gesamtüberleben (OS) • Anteil der Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Venetoclax bei Teilnehmern mit rezidivierter oder refraktärer CLL mit 17p-Deletion <p>Weitere Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) • Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) • Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums (MDASI) • Symptomskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16 • Funktionsskalen der Fragebögen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D-5L ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16 ● Pharmakokinetik ● Pharmakogenetik ● Biomarker
	Einleitung	
2	Hintergrund	<p>Allokation: geplante Patientenzahlen von ca. 100 in der Hauptkohorte und ca. 50 in der erweiterten Sicherheitskohorte</p> <p>Randomisierungseinheit: keine Randomisierung</p> <p>Verblindung: offene Studie</p> <p>Studienhorizont: 5 Jahre</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch, einarmig</p> <p>Phase: II</p>
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p>Hauptkohorte</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● freiwillige Unterzeichnung einer Einverständniserklärung ● Patienten ≥ 18 Jahre ● gesicherte Diagnose der CLL nach iwCLL-Guideline ● rezidierte/refraktäre CLL oder unbehandelte CLL ● 17p-Deletion gemäß der Beurteilung des Zentrallabors ● ECOG Score ≤ 2 ● adäquate Knochenmarkfunktion (Neutrophilienanzahl $\geq 1000/\mu\text{L}$, Thrombozytenanzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dL, ANC $< 1000/\mu\text{L}$) ● adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktionsleistung <ul style="list-style-type: none"> ○ aPPT und Prothrombinzeit nicht $> 1,5$-fache des ULN ○ CrCl ≥ 50 mL/min anhand der Cockcroft-Gault-Formel ○ AST und ALT $\leq 3,0$-fachen des ULN ○ Bilirubin $\leq 1,5$-fache des ULN ○ Patienten mit einem Gilbert-Syndrom ist es erlaubt, einen Bilirubin-Wert oberhalb des 1,5-fachen ULN vorzuweisen, wenn dies mit dem untersuchenden Arzt und dem medizinischen Monitor geklärt wurde ● obligatorische Verhütung der Frauen im gebärfähigem Alter und nicht sterilisierter Männer vor Beginn der Initialtherapie bis 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis (eine der folgenden Optionen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Verzicht ○ chirurgisch sterilisierte(r) Partner ○ Intrauterinpeessar ○ doppelte Barrieremethode ○ hormonelle Kontrazeptiva ● Frauen, die nicht seit mind. einem Jahr postmenopausal sind oder chirurgisch sterilisiert wurden, sind zu Schwangerschaftstest verpflichtet:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Screening: Serumprobe, mind. 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienpräparats ○ vor der ersten Gabe des Präparats mit einer Urinprobe, die in Wo. 1 Tag 1 entnommen wurde, falls der Schwangerschaftstest durch die Serumprobe über 7 Tage zurückliegt ● Einverständniserklärung der männlichen Patienten keine Samenspenden abzugeben ab der Initialtherapie bis 90 Tage nach Gabe der letzten Dosis <p>erweiterte Sicherheitskohorte</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● freiwillige Unterzeichnung einer Einverständniserklärung ● Patienten ≥ 18 Jahre ● gesicherte Diagnose der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) nach iwCLL Guideline ● rezidierte/refraktäre CLL oder unbehandelte CLL <ul style="list-style-type: none"> ○ rezidiert oder refraktär, nachdem er zuvor mind. eine Therapielinie erhalten hat ○ unbehandelte CLL: keine vorangegangene Chemotherapie oder Immuntherapie; Patienten mit einer vorangegangenen notfallmäßigen, lokalen Strahlentherapie sind geeignet ● 17p-Deletion gemäß der Beurteilung des Zentrallabors ● ECOG Score ≤ 2 ● adäquate Knochenmarkfunktion (Neutrophilienanzahl $\geq 1.000/\mu\text{L}$, Thrombozytenanzahl $\geq 40.000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dL, ANC $< 1.000/\mu\text{L}$) ● adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktionsleistung <ul style="list-style-type: none"> ○ aPPT und Prothrombinzeit nicht $> 1,5$-fache des ULN ○ CrCl ≥ 50 mL/Min anhand der Cockcroft-Gault-Formel ○ AST und ALT $\leq 3,0$-fachen des ULN ○ Bilirubin $\leq 1,5$-fache des ULN ○ Patienten mit einem Gilbert-Syndrom ist es erlaubt, einen Bilirubin-Wert oberhalb des 1,5-fachen ULN vorzuweisen, wenn dies mit dem untersuchenden Arzt und dem medizinischen Monitor geklärt wurde ● obligatorische Verhütung der Frauen im gebärfähigem Alter und nicht sterilisierter Männer vor Beginn der Initialtherapie bis 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis (eine der folgenden Optionen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Verzicht ○ chirurgisch sterilisierte(r) Partner ○ Intrauterinpeppar ○ doppelte Barrieremethode ○ hormonelle Kontrazeptiva ● Frauen, die nicht seit mind. einem Jahr postmenopausal sind oder chirurgisch sterilisiert wurden, sind zu Schwangerschaftstest verpflichtet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Screening: Serumprobe, mind. 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienpräparats

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ vor der ersten Gabe des Präparats mit einer Urinprobe, die in W 1 Tag 1 entnommen wurde, falls der Schwangerschaftstest durch die Serumprobe über 7 Tage vergangen ist ● Einverständniserklärung der männlichen Patienten keine Samenspenden abzugeben ab der Initialtherapie bis 90 Tage nach Gabe der letzten Dosis <p>Hauptkohorte</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> ● die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten ● die eine Richter-Transformation aufweisen ● bei denen eine Prolymphozytenleukämie diagnostiziert wurde ● mit einer aktiven, unkontrollierten Autoimmun-Zytopenie, einschließlich der autoimmunhämolytischen Anämie und idiopathischen thrombozytopenischen Purpura ● die Venetoclax bereits früher erhielten ● mit einer HIV-Infektion ● die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis biologische Wirkstoffe (z. B. monoklonale Antikörper) erhielten ● die innerhalb von 14 Tagen eine Strahlentherapie erhielten oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten eine der folgenden Behandlungen vor der ersten Gabe des Studienpräparats erhalten oder es lag keine ausreichende Regeneration von UE oder toxischen Wirkungen vor: <ul style="list-style-type: none"> ○ antineoplastische Therapien, einschließlich Chemotherapie ○ in der Testphase befindliche Therapien, einschließlich zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoffe ● die innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis Arzneimittel mit Steroiden, CYP3A-Inhibitoren, potenziellen CYP3A-Induktoren, Warfarin oder antiretroviral Medikamente erhielten ● die innerhalb 3 Tage vor der ersten Dosis Grapefruit oder Produkte, die Grapefruit enthalten, Sternfrüchte oder Bitterorangen konsumierten ● die Allergien gegenüber beidem, Xanthinoxidasehemmer und Rasburikase, aufweisen ● die NYHA-Status ≥ 2 haben ● stillende oder schwangere Patientinnen ● mit Erkrankungen (neurologisch, renal, psychiatrisch, endokrinologisch, kardiovaskulär, metabolisch, immunologisch, hepatisch), die sich nach Meinung des Arztes negativ auf die Studie auswirken könnten ● mit unkontrollierbaren und/oder aktiven systemischen Infektionen (virale, bakterielle oder mykotische), chronischer Hepatitis-B oder Hepatitis-C-Infektion, die einer Behandlung bedürfen oder mit einer febrilen Neutropenie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • die innerhalb der letzten 2 Jahre eine aktive maligne Erkrankungen aufwiesen (außer CLL), abgesehen von: <ul style="list-style-type: none"> ○ ausreichend behandelten oberflächlichen Zervixkarzinomen ○ ausreichend behandelten Basalzellkarzinomen oder lokalisierten Plattenepithelkarzinomen der Haut ○ vorige maligne operativ-entfernte Erkrankung • die am Malabsorptionssyndrom oder einer anderen Erkrankung leiden, die eine enterale Gabe verhindert. <p>erweiterte Sicherheitskohorte</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten • bei denen die Richter-Transformation durch Biopsie bestätigt wurde • bei denen eine Prolymphozytenleukämie diagnostiziert wurde • mit einer aktiven, unkontrollierten Autoimmun-Zytopenie, einschließlich der autoimmunhämolytischen Anämie und idiopathischen thrombozytopenischen Purpura • die Venetoclax bereits früher erhielten • mit einer HIV-Infektion • die innerhalb 30 Tagen vor der ersten Dosis biologische Wirkstoffe (z. B. monoklonale Antikörper) erhielten • die innerhalb von 14 Tagen eine Strahlentherapie erhielten oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten eine der folgenden Behandlungen vor der ersten Gabe des Studienpräparats erhalten oder es lag keine ausreichende Regeneration von UE oder toxischen Wirkungen vor: <ul style="list-style-type: none"> ○ antineoplastische Therapien, einschließlich Chemotherapie ○ in der Testphase befindliche Therapien, einschließlich zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoffe • die innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis Arzneimittel mit Steroiden, CYP3A-Inhibitoren, potenziellen CYP3A-Induktoren, Warfarin oder antiretrovirale Medikamente erhielten • die innerhalb 3 Tagen vor der ersten Dosis Grapefruit oder Produkte, die Grapefruit enthalten, Sternfrüchte oder Sevilla Orangen, einschließlich von Marmelade, konsumierten. • die Allergien gegenüber beidem, Xanthinoxidasehemmer und Rasburikase, aufweisen • die NYHA-Status ≥ 2 haben • stillende oder schwangere Patientinnen • mit unkontrollierbaren und/oder aktiven systemischen Infektionen (virale, bakterielle oder Pilzinfektionen), chronischer Hepatitis-B oder Hepatitis-C-Infektion, die einer Behandlung bedürfen oder mit einer febrilen Neutropenie • mit Erkrankungen (neurologisch, renal, psychiatrisch, endokrinologisch, kardiovaskulär, metabolisch, immunologisch, hepatisch), die sich nach Meinung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Arztes negativ auf die Studie auswirken könnten</p> <ul style="list-style-type: none"> • die innerhalb der letzten 2 Jahre eine aktive maligne Erkrankungen aufwiesen (außer CLL), abgesehen von: <ul style="list-style-type: none"> ○ ausreichend behandelten oberflächlichen Zervixkarzinomen ○ ausreichend behandelten Basalzellkarzinomen oder lokalisierten Plattenepithelkarzinomen der Haut ○ vorige maligne operativ-entfernte Erkrankung • die am Malabsorptionssyndrom oder einer anderen Erkrankung leiden, die eine enterale Gabe verhindert.
4	Intervention	<p>Hauptkohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stationäre Aufnahme • Einleitungsphase: 20 mg Venetoclax Testdosis an Tag 1 Wo. 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ keine bedeutsamen Befunde: Tag 2 Wo. 1 Testdosis 50 mg Venetoclax, anschließend Tag 3 – 7 von Wo. 1 1 × täglich 50 mg Venetoclax ○ bedeutsame Befunde: Dosis von 20 mg für Wo. 1 fortsetzen; Wo. 2 50 mg täglich • bei Gabe von 50 mg über eine Wo. erfolgt, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit, eine Erhöhung der Dosierung nach den folgenden Schritten <ul style="list-style-type: none"> ○ 100 mg ○ 200 mg ○ 400 mg • Es ist möglich, weitere Einleitungsschritte bis zur Zieldosis von 400 mg einzuführen. • Bei Teilnehmern mit hohem Risiko für ein Tumorlysesyndrom ist es zulässig mit einer verringerten Anfangsdosis zu beginnen und/oder Modifikationen am Behandlungsschema im Zuge der Einleitungsphase vorzunehmen. <p>erweiterte Sicherheitskohorte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • einmal täglich 20 mg • bei Verträglichkeit wöchentliche Dosiserhöhung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50 mg ○ 100 mg ○ 200 mg ○ 400 mg <p>Bei Teilnehmern, die ein besonders hohes Risiko für ein Tumorlysesyndrom haben, können eine geringere Anfangsdosis und/oder Änderungen des Behandlungsschemas während der Einleitungsphase vorgenommen werden</p>
5	Ziele	<p>Primäres Ziel (2 Jahre):</p> <p>Evaluierung der Wirksamkeit von Venetoclax bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie, die eine 17p-Deletion aufweisen, anhand ORR</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere Ziele (52 Wo.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kompletten Remissionsrate (CR-Rate) (bis zu zwei Jahre) • Partielle Remissionsrate (PR-Rate) (bis zu zwei Jahre) • Ansprechdauer (DOR) (bis zu zwei Jahre) • Progressionsfreies Überleben (PFS) (bis zu fünf Jahre) • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) (bis zu fünf Jahre) • Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) • Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl (bis zu fünf Jahre) • Gesamtüberleben (OS) (bis zu fünf Jahre) • Anteil Patienten, die zur Stammzelltransplantation wechselten (bis zu zwei Jahre) • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Venetoclax bei Teilnehmern mit rezidivierter oder refraktärer CLL mit 17p-Deletion • Anzahl der Studienteilnehmer mit unerwünschten Ereignissen (bis zu fünf Jahre) • Veränderungen bei der körperlichen Untersuchung, inklusive Vitalzeichen (von Tag -1 bis zu 5 Jahre); Körpertemperatur, Gewicht, Blutdruck, Puls • Veränderungen bei den Laboruntersuchungen (von Tag -1 bis zu fünf Jahre); Hämatologie, Urinanalyse, virale Serologie • Veränderungen bei den Herzfunktionsprüfungen (von Tag -1 bis zu zwei Jahre); EKG und multi-gated-acquisition-scan und/oder Echokardiogramm • Anteil der Studienteilnehmern mit unerwünschten Ereignissen (bis zu fünf Jahre) • Gesamtüberleben (OS) (bis zu zwei Jahre) • Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit (TTP), Tod oder Wechsel zu einer nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) (bis zu fünf Jahre) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (bis zu fünf Jahre) <p>Weitere Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) • Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) • Symptominventarliste gemäß des M. D. Anderson Krebszentrums (MDASI) • Symptomskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16 • Funktionsskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	Siehe oben
7	Fallzahlbestimmung	Mit einer Fallzahl von ca. 100 Patienten kann ein seltenes unerwünschtes Ereignis (Auftrittsrate von 2 %) mit 86 % Wahrscheinlichkeit mind. einmal beobachtet werden. Vorhandene CLL-Therapien zeigten eine Gesamtansprechrare für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit 17p-Deletion zwischen 7 % und 77 %, wobei konventionelle Therapien im Bereich 7 % bis 35 % lagen. Eine neue Therapie mit ORR von 40 % wird als klinisch bedeutsam betrachtet.</p> <p>Die Power einer Effizienzanalyse bei einer Fallzahl von 70 Patienten liegt für das Widerlegen einer Nullhypothese (40 % ORR) gegenüber einer Alternativhypothese (60 % ORR) bei mind. 90 %. Bei 90 Patienten steigt die Power auf 96 %.</p>
8	Zuordnungsmethode	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Primäres Ziel: Test der Nullhypothese (ORR=40 %) mit Angabe eines Konfidenzintervalls (KI) basierend auf einer binominalen Verteilung (exakte Methode nach Clopper-Pearson)</p> <p>Weitere Ziele: CR-Rate, PR-Rate und der prozentuale Anteil der Teilnehmer, die sich einer Stammzellentransplantation unterziehen wurden mit binominal verteiltem KI angegeben. DOR, PFS, EFS, TTP und OS wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. TTR und Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl wurden deskriptiv inklusive KI dargestellt.</p> <p>Studienpopulation Alle behandelten Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Venetoclax erhalten haben, sowohl in der Hauptkohorte als auch in der erweiterten Sicherheitskohorte. Dieses Set wird nur zur Sicherheitsanalyse herangezogen. <p>Alle behandelten Studienteilnehmer in der Hauptkohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Venetoclax in der Hauptkohorte erhalten haben. Dieses Set wird für die Sicherheits- und Wirksamkeitserhebung herangezogen. <p>Alle behandelten Patienten in der Hauptkohorte mit 17p-Deletion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Venetoclax in der Hauptkohorte erhalten haben und eine vom Zentrallabor bestätigte 17p-Deletion aufweisen. Dieses Analyseset dient ausschließlich der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes ORR. <p>Alle behandelten Patienten in der erweiterten Sicherheitskohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Venetoclax in der erweiterten Sicherheitskohorte erhalten haben. Dieses Analyseset wird für die Zusammenfassung der Studienteilnehmer, die in der erweiterten Sicherheitskohorte behandelt wurden, verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle behandelten Patienten in der Erstlinien-CLL-Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle Studienteilnehmer, die mind. eine Dosis Venetoclax in der Erstlinien-CLL-Behandlung erhalten haben. Dieses Analyseset dient der Analyse der Wirksamkeitsendpunkte. <p>Alle behandelten Patienten mit BCRi-Versagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle Studienteilnehmer mit BCRi-Versagen, die mind. eine Dosis Venetoclax erhalten haben. Dieses Analyseset dient der Analyse der Wirksamkeitsendpunkte. <p>Subgruppenanalyse - ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Geschlecht (männlich, weiblich) Alter (< 65, ≥ 65 J.; < 75, ≥ 75 J.) Ethnie (schwarz, weiß, andere) Anzahl vorhergehender Anti-Krebs-Behandlungen (1, 2, 3, 4, ≥ 5) LDH-Status (≤ 1-fach ULN, > 1-fach ULN) Ausgangs ECOG Status (0, ≥ 1) Fludarabin refraktär (ja, nein) IgHV-Mutation (positiv, negativ) Tumorlast anhand Lymphknotengröße (< 5 cm, ≥ 5 cm; < 10 cm, ≥ 10 cm) Gesamtlymphozytenanzahl (< 25 × 10⁹/L, ≥ 25 × 10⁹/L; < 100 × 10⁹/L, ≥ 100 × 10⁹/L) Gentest-Labor (17p) (Neogenomics, Histogenex, SA Pathology) BCRi failure (ja, nein)
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Nicht bekannt, da Studie laufend.
<p>a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)</p> <p>17p: kurzer Arm von Chromosom 17; ALT: Alanin-Aminotransferase; aPPT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; ca.: circa; CLL: chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CR: komplette Remission; CrCl: Kreatinin-Clearance; CR-Rate: Komplette Remissionsrate; CYP: Cytochrom P450; dL: Deziliter; DOR: Ansprechdauer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EFS: ereignisfreies Überleben; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; g: Gramm; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IgHV: variable Genregion der schweren Immunglobulinkette; iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MDASI: Symptominventarliste gemäß des MD Anderson Zentrums; mg: Milligramm; min: Minute; mind.: mindestens; mL: Milliliter; mmol: Millimol; MRD: minimale Resterkrankung; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR-Rate: Partielle Remissionsrate; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung; TTP: Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung; TTR: Zeit zum ersten Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; Wo.: Woche(n)</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

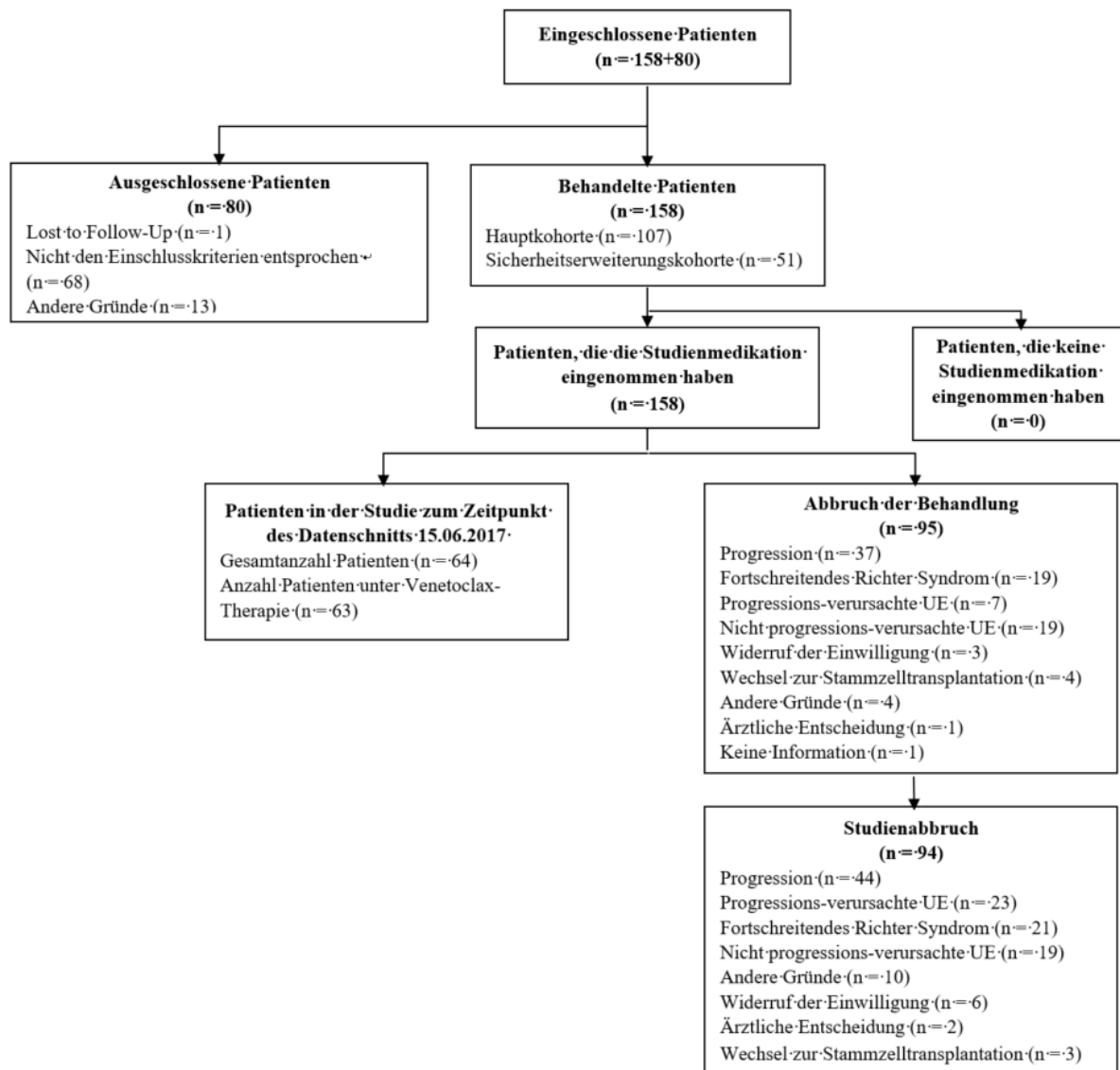


Abbildung 189: Patientenfluss der Studie M13-982

Tabelle 4-313 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-032

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p><i>Offene Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die nach einer Behandlung mit Inhibitoren des vom B-Zell-Rezeptor ausgehenden Signalwegs ein Rezidiv aufwiesen oder nicht auf die Behandlung angesprochen haben</i></p> <p>Primäres Ziel (zwei Jahre): Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Venetoclax bei Studienteilnehmern mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die nach einer Behandlung mit Inhibitoren des vom B-Zell-Rezeptor ausgehenden Signalwegs (BCRi, B-cell receptor signaling pathway inhibitor) ein Rezidiv aufwiesen oder nicht auf die Behandlung angesprochen haben. Die Wirksamkeit wurde anhand der Gesamtansprechrate (ORR) bemessen.</p> <p>Weitere Ziele (zwei bzw. fünf Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) • Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) • Minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) • Gesamtüberleben (OS) • Ansprechdauer (DOR) • Ereignisfreies Überleben (EFS) • Symptomskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16 • Funktionsskalen der Fragebögen: <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30 ○ EORTC QLQ-CLL16 ○ EQ-5D
	Einleitung	
2	Hintergrund	<p>Allokation: geplante Patientenzahl von insgesamt ca. 120, davon ca. 40 mit Ibrutinib vorbehandelte und ca. 20 mit Idelalisib vorbehandelte Patienten, sowie ca. 60 entweder mit Ibrutinib oder Idelalisib vorbehandelte Patienten.</p> <p>Randomisierungseinheit: keine Randomisierung</p> <p>Verblindung: offene Studie</p> <p>Studienhorizont: zwei bzw. fünf Jahre</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch, zweiarmig, nach Vorbehandlung stratifiziert</p> <p>Phase: II</p>
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten \geq 18 Jahre • freiwillige Unterzeichnung einer Einverständniserklärung • gesicherte Diagnose der CLL nach iwCLL-Guideline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • rezidierte/refraktäre CLL oder unbehandelte CLL • refraktäre bzw. rezidierte Erkrankung erfüllt (nach einer Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib) eine der Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Versagen der Therapie mit einem der Arzneimittel ○ Fortschreiten während/oder nach Behandlungsende (unter einem der Arzneimittel) • ECOG Score ≤ 2 • zum Screening: adäquate Knochenmarkfunktion (Neutrophilenanzahl $\geq 1.000/\mu\text{L}$, Thrombozytenanzahl $\geq 30.000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $\geq 8,0 \text{ g/dL}$) • adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktionsleistung <ul style="list-style-type: none"> ○ aPPT und Prothrombinzeit nicht $> 1,5$-fache des ULN ○ CrCl $\geq 50 \text{ mL/min}$ anhand der Cockcroft-Gault-Formel ○ AST und ALT $\leq 1,5$-fache des ULN ○ Bilirubin $\leq 1,5$-fache des ULN ○ Patienten mit einem Gilbert-Syndrom ist es erlaubt, einen Bilirubin-Wert oberhalb des 1,5-fachen vorzuweisen, wenn dies mit dem untersuchenden Arzt und dem medizinischen Monitor geklärt wurde • für Patienten mit einem hohen Risiko ist zu Beginn eine vorherige Genehmigung des medizinischen Monitors von AbbVie notwendig • negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigem Alter und bei Männern Verzicht auf Spermaspende • obligatorische Verhütung von Frauen im gebärfähigen Alter und nicht sterilisierter Männer vor Beginn der Initialtherapie bis 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis (eine der folgenden Optionen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Verzicht ○ chirurgisch sterilisierte(r) Partner ○ Intrauterinpeessar ○ doppelte Barrieremethode ○ hormonelle Kontrazeptiva <p>Ausschlusskriterien: Patienten,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die zuvor Venetoclax erhielten. • die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten (innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn). • die eine Richter-Transformation aufweisen. • mit einer aktiven, unkontrollierten Autoimmunzytopenie, einschließlich der autoimmunhämolytischen Anämie und idiopathischen thrombozytopenischen Purpura. • mit einer HIV-Infektion. • mit einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder Hepatitis-C-Virus, die einer Behandlung bedarf. • die innerhalb von 30 Tagen eine der folgenden Therapien (außer BCRi) erhalten haben:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ antineoplastische Therapie, inklusive Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie ○ Therapien, die sich in der Testphase befinden, inklusive zielgerichteter niedermolekularer Wirkstoffe (außer Ibrutinib und Idelalisib). ● die innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis Arzneimittel mit Steroiden (mit antineoplastischer Wirkung) oder CYP3A-Inhibitoren erhielten. ● die innerhalb drei Tagen vor der ersten Dosis: <ul style="list-style-type: none"> ○ einen BCRi (Ibrutinib oder Idelalisib), ○ Grapefruit oder Produkte, die Grapefruit enthalten, ○ Sternfrüchte, ○ Bitterorangen, einschließlich von Marmelade, konsumierten. ● die Allergien oder Kontraindikationen gegenüber Xanthinoxidase-Inhibitoren und Rasburikase aufweisen. ● die NYHA-Status ≥ 2 haben. ● die Anzeichen für eine/mehrere anderweitige klinisch signifikante unkontrollierte Erkrankungen, wie: <ul style="list-style-type: none"> ○ systemische Infektionen (viral, bakteriell, mykotisch) oder ○ febrile Neutropenie aufwiesen. ● stillende oder schwangere Patientinnen. ● mit Erkrankungen (neurologisch, renal, pulmonal, psychiatrisch, endokrinologisch, kardiovaskulär, metabolisch, immunologisch, hepatisch), die sich nach Meinung des Arztes negativ auf die Studie auswirken könnten. ● die eine aktive maligne Erkrankung (außer CLL) innerhalb der letzten zwei Jahre aufwiesen, abgesehen von: <ul style="list-style-type: none"> ○ einem entsprechend behandelten oberflächlichen Zervixkarzinom, ○ einem angemessen behandelten Basalzellkarzinoms bzw. lokalisierten Plattenepithelkarzinom der Haut, ○ einer vorherigen malignen Erkrankung, die räumlich eingegrenzt und in kurativer Absicht operativ entfernt wurde. ● die am Malabsorptionssyndrom oder einer anderen Erkrankung leiden, die eine enterale Gabe verhindert. <p>die eine Toxizität aufgrund einer vorherigen Krebstherapie aufweisen (mind. Grad 2 klinisch signifikanter nicht hämatologischer Toxizität, außer Alopezie)</p>
4	Intervention	<p>Hauptkohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● einmal täglich Venetoclax ● Anfangsdosis 20 mg ● bei Verträglichkeit erfolgte eine wöchentliche Erhöhung der Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50 mg ○ 100 mg ○ 200 mg ○ 400 mg ● voraussichtliche Dauer der Behandlung: ca. 1 Jahr

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erweiterungskohorte Teilnehmer mit erhöhter Tumorlast, die bis Woche 12 nicht auf die Studienmedikation angesprochen haben, können eine höhere Dosis von 600 mg erhalten.
5	Ziele	Primäres Ziel (zwei Jahre): Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Venetoclax bei Studienteilnehmern mit CLL, die nach einer Behandlung mit BCRi ein Rezidiv auswiesen oder nicht auf die Behandlung angesprochen haben, anhand ORR Weitere Ziele (zwei bzw. fünf Jahre): <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben (PFS) (zwei Jahre) • Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP) (fünf Jahre) • Zeit bis zum ersten Ansprechen (zwei Jahre) • negative minimale Resterkrankungsrate (MRD-Rate) (zwei Jahre) • Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung (TTNT) (zwei Jahre) • Gesamtüberleben (OS) (fünf Jahre) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Ereignisfreies Überleben (EFS)
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	Siehe oben
7	Fallzahlbestimmung	Mit einer Fallzahl von 20 Patienten wird sichergestellt, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % die beobachtete Rate innerhalb eines 23 %-Intervalls zur wahren Rate liegt. Mit einer Fallzahl von 40 Teilnehmern wird sichergestellt, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % die beobachtete Rate innerhalb eines 17 %-Intervalls zur wahren Rate liegt. Mit einer Fallzahl von 60 Teilnehmern wird sichergestellt, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % die beobachtete Rate innerhalb eines 14 %-Intervalls zur wahren Rate liegt.
8	Zuordnungsmethode	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Statistische Analysen werden anhand eines zweiseitigen Hypothesentests ($\alpha=0,05$) durchgeführt. Primäres Ziel: ORR wird anhand der iwCLL NCI-WG Kriterien bestimmt. Hierbei wird auf Grundlage der Binomialverteilung ein 95 %-Konfidenzintervall bestimmt. Weitere Ziele: <ul style="list-style-type: none"> • DOR, TTP, PFS, EFS, OS werden anhand der Kaplan-Meier-Methodik analysiert. Hierbei werden die Mediane und die 95 %-Konfidenzintervalle bestimmt. • Für MRD-Raten wird auf Grundlage der Binomialverteilung ein 95 %-Konfidenzintervall

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bestimmt. <ul style="list-style-type: none"> • TTNT wird ebenfalls anhand der Kaplan-Meier-Methodik analysiert. Hierbei wird auf Grundlage der Binomialverteilung ein 95 %-Konfidenzintervall bestimmt.
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Nicht bekannt, da Studie laufend.
<p>a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; aPPT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CrCl: Kreatinin-Clearance; dL: Deziliter; DOR: Ansprechdauer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5-Dimensions; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia; mg: Milligramm; min: Minute; mL: Milliliter; mm: Millimeter; mmol: Millimol; MRD: minimale Resterkrankung; NCI-WG: Arbeitsgruppe des National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; QLQ: quality of life questionnaire; TTNT: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung; TTP: Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung; TTR: Zeit zum ersten Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normalbereichs</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

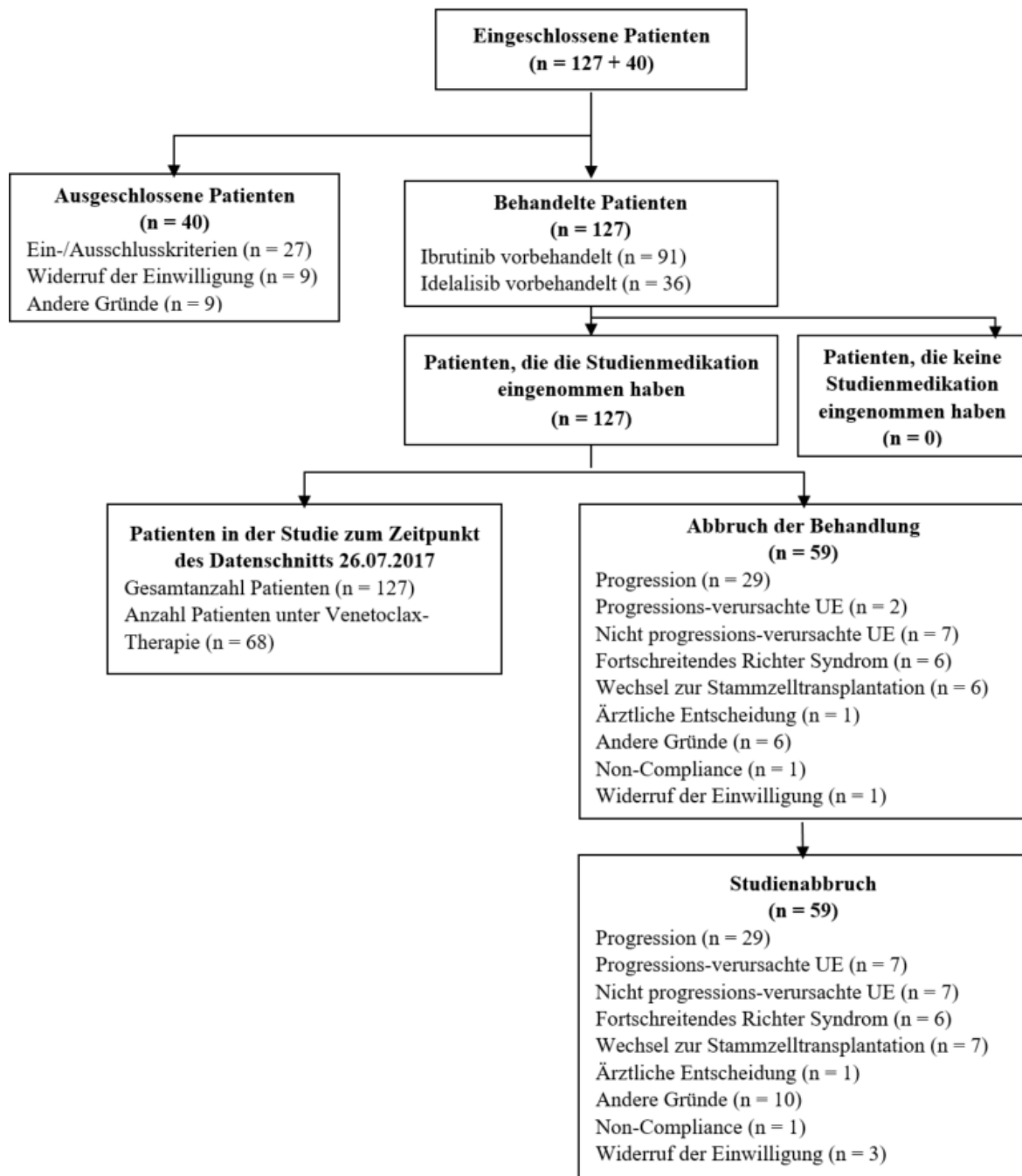


Abbildung 190: Patientenfluss der Studie M14-032

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-314 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M13-982

Studie: M13-982

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da in dieser Studie deskriptive Ergebnisse zu nur dem einen Arm dargestellt werden und kein

Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit einem Kontrollarm durchgeführt wird, ist das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien im Rahmen der Nutzenbewertung als generell hoch einzustufen

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es wird davon ausgegangen, dass das nicht-vergleichende Studiendesign keinen Einfluss auf das

Verzerrungspotenzial hat, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als hoch eingestuft

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (IRC)**(1) Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

(2) Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

(3) Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

(4) Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als hoch eingestuft

Endpunkt: ORR (Prüfarzt)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR als hoch eingestuft

Endpunkt: ORR (IRC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR als hoch eingestuft

Endpunkt: TTR (Prüfarzt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTR als hoch eingestuft

Endpunkt: TTR (IRC)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTR als hoch eingestuft

Endpunkt: DOR (Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da die Ansprechdauer nur auf einem Subset (Patienten die ein Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR hatten) analysiert wurde, wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechdauer als hoch eingestuft

Endpunkt: DOR (IRC)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da die Ansprechdauer nur auf einem Subset (Patienten die ein Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR hatten) analysiert wurde, wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechdauer als hoch eingestuft

Endpunkt: Komplette Remissionsrate (Prüfarzt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplette Remissionsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Komplette Remissionsrate (IRC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplette Remissionsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Partielle Remissionsrate (Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Partielle Remissionsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Minimale Resterkrankungsrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt minimale Resterkrankungsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Partielle Remissionsrate (IRC)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Partielle Remissionsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Minimale Resterkrankungsrate

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt minimale Resterkrankungsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur 50%igen Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl als hoch eingestuft

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung als hoch eingestuft

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI als hoch eingestuft

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft

Tabelle 4-315 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M14-032

Studie: M14-032

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichende, nicht randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichende, nicht randomisierte Studie

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichende, nicht randomisierte Studie**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichende, nicht randomisierte Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da in dieser Studie deskriptive Ergebnisse zu einzelnen Armen dargestellt werden und kein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit einem Kontrollarm durchgeführt wird, ist das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien im Rahmen der Nutzenbewertung als generell hoch einzustufen

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es wird davon ausgegangen, dass das nicht-vergleichenden Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als hoch eingestuft

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (IRC)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als hoch eingestuft

Endpunkt: ORR (Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR als hoch eingestuft

Endpunkt: ORR (IRC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR als hoch eingestuft

Endpunkt: TTR (Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTR als hoch eingestuft

Endpunkt: TTR (IRC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTR als hoch eingestuft

Endpunkt: DOR (Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da die Ansprechdauer nur auf einem Subset (Patienten die ein Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR hatten) analysiert wurde, wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechdauer als hoch eingestuft

Endpunkt: DOR (IRC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da die Ansprechdauer nur auf einem Subset (Patienten die ein Gesamtansprechen aus CR, CRi, nPR oder PR hatten) analysiert wurde, wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechdauer als hoch eingestuft

Endpunkt: Komplette Remissionsrate (Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplette Remissionsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Komplette Remissionsrate (IRC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplette Remissionsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Partielle Remissionsrate (Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Partielle Remissionsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Partielle Remissionsrate (IRC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Partielle Remissionsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Minimale Resterkrankungsrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt minimale Resterkrankungsrate als hoch eingestuft

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung als hoch eingestuft

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, der EQ-5D-VAS und des MDASI als hoch eingestuft

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine nicht vergleichend, nicht randomisierte Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da eine Verzerrung aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Anhang 4-G 1: Kaplan-Meier-Kurven.....	824
Anhang 4-G 1.1: Endpunkt Gesamtüberleben	824
Anhang 4-G 1.2: Endpunkt Progressionsfreies Überleben	844
Anhang 4-G 1.3: Endpunkt Ansprechen.....	856
Anhang 4-G 1.4: Endpunkt Zeit bis zur 50%igen Reduktion der	868
Anhang 4-G 1.5: Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung.....	880
Anhang 4-G 1.6: Endpunkt Symptomatik	892
Anhang 4-G 1.6.1: EORTC QLQ-C30.....	892
Anhang 4-G 1.6.2: EQ-5D-VAS	1091
Anhang 4-G 1.6.3: MDASI.....	1114
Anhang 4-G 1.7: Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30	1159

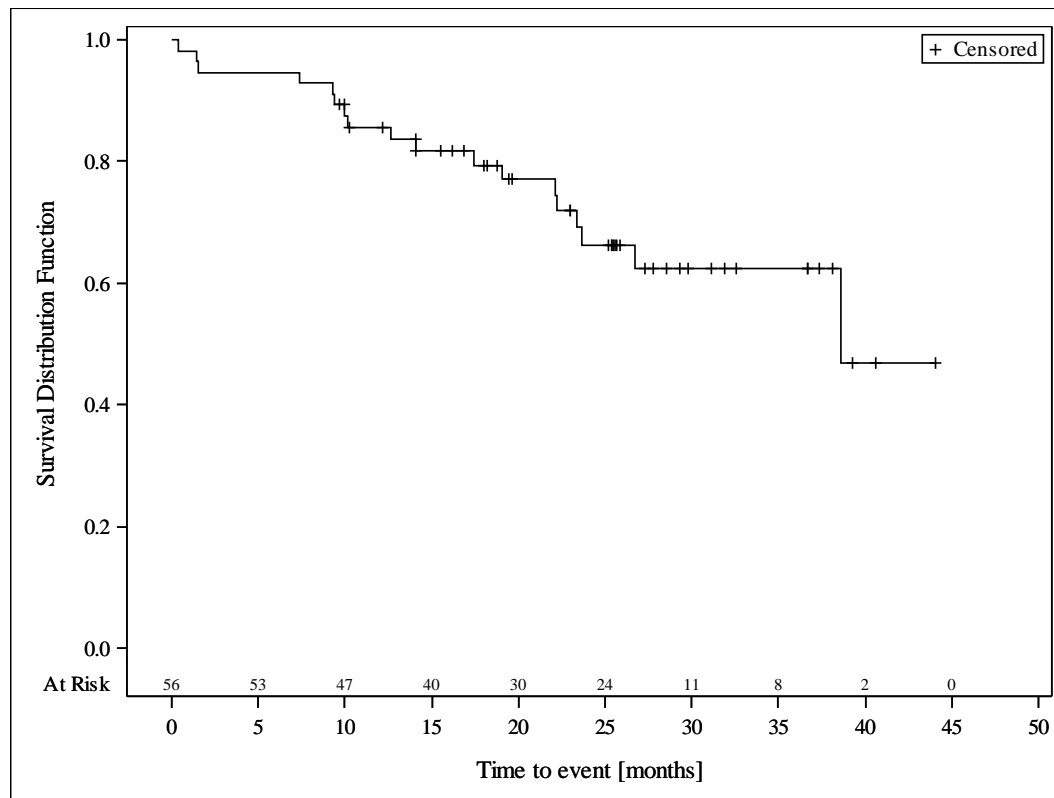
Anhang 4-G 1: Kaplan-Meier-Kurven

Anhang 4-G 1.1: Endpunkt Gesamtüberleben

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

Table 14.SP3.2.9.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

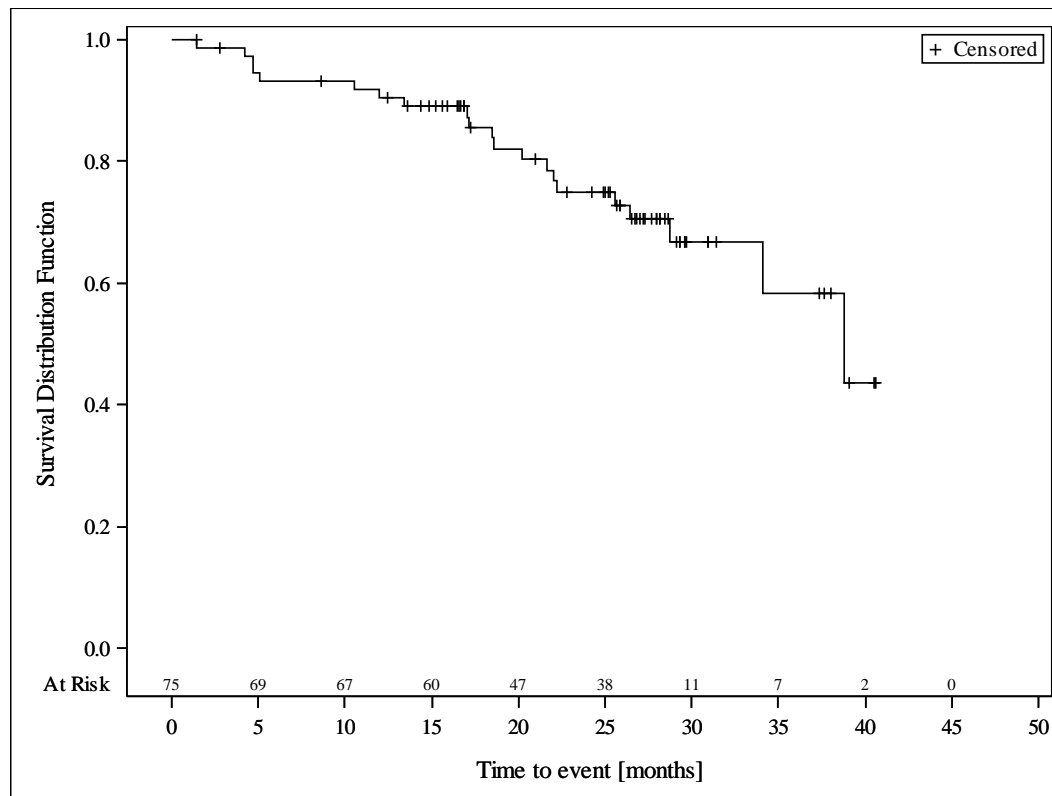


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

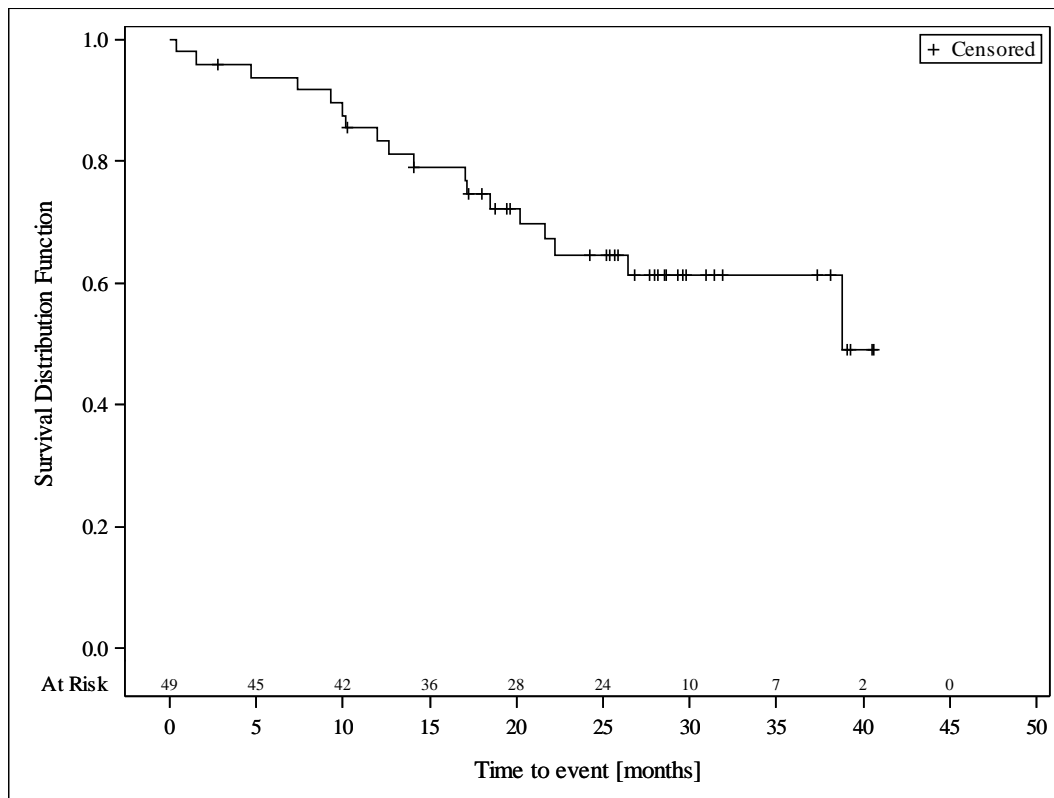


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

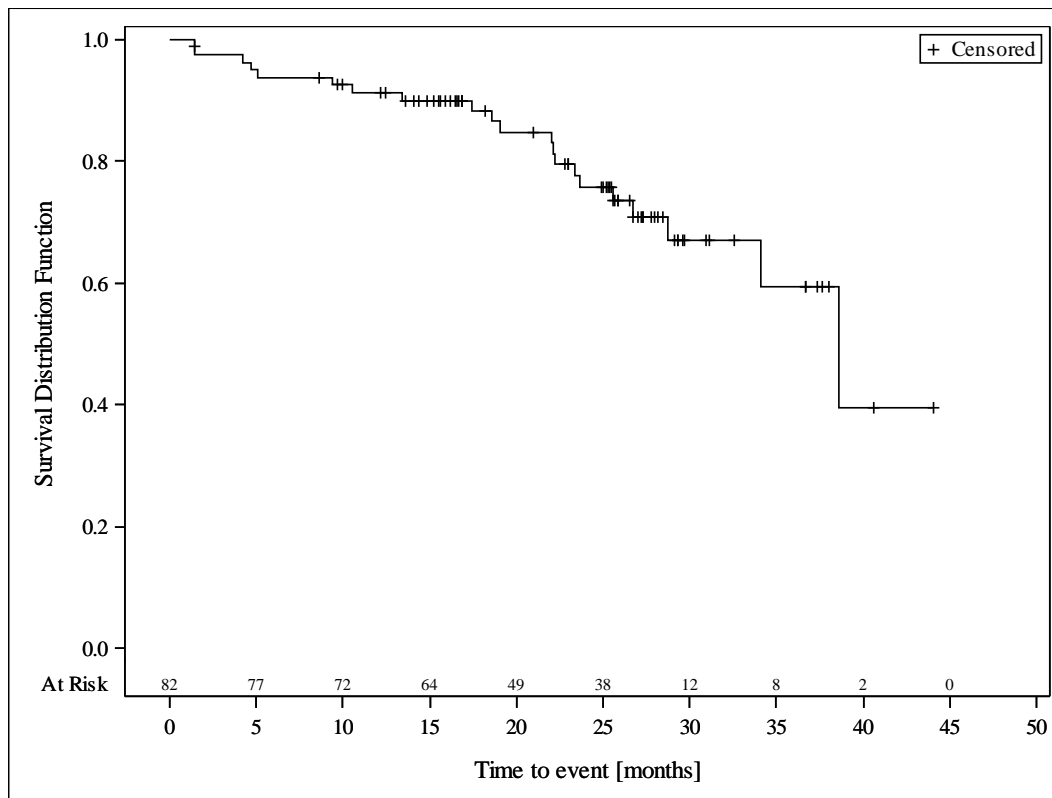


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

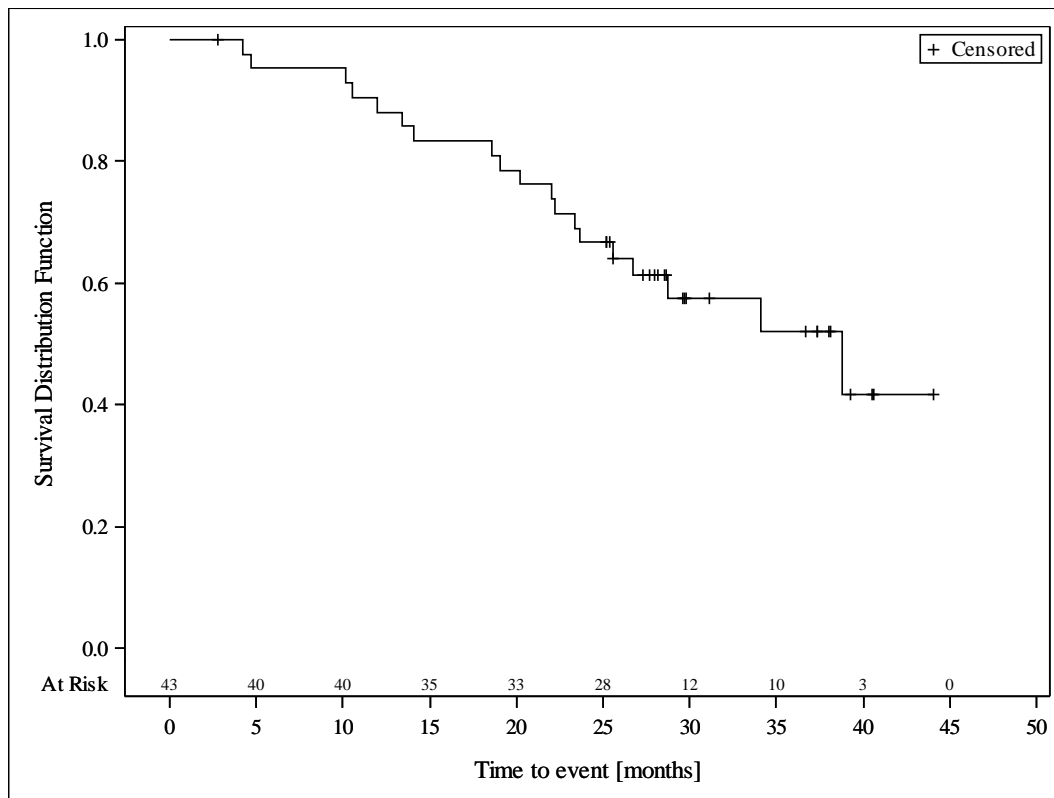


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

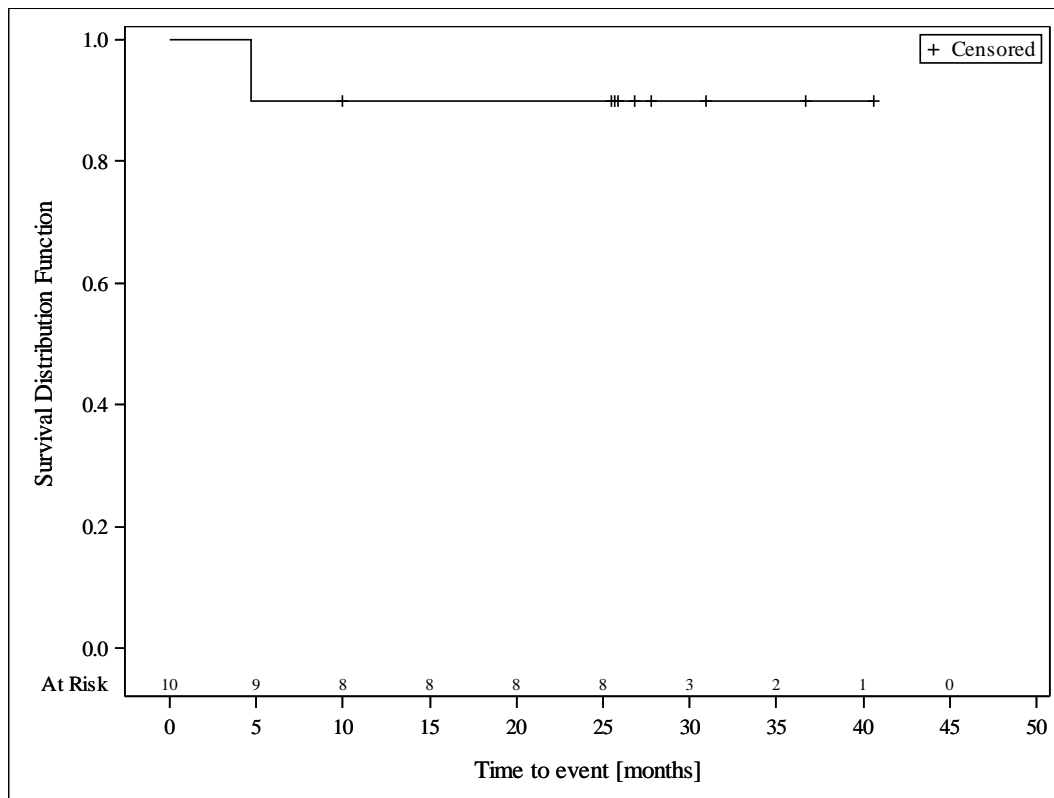


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

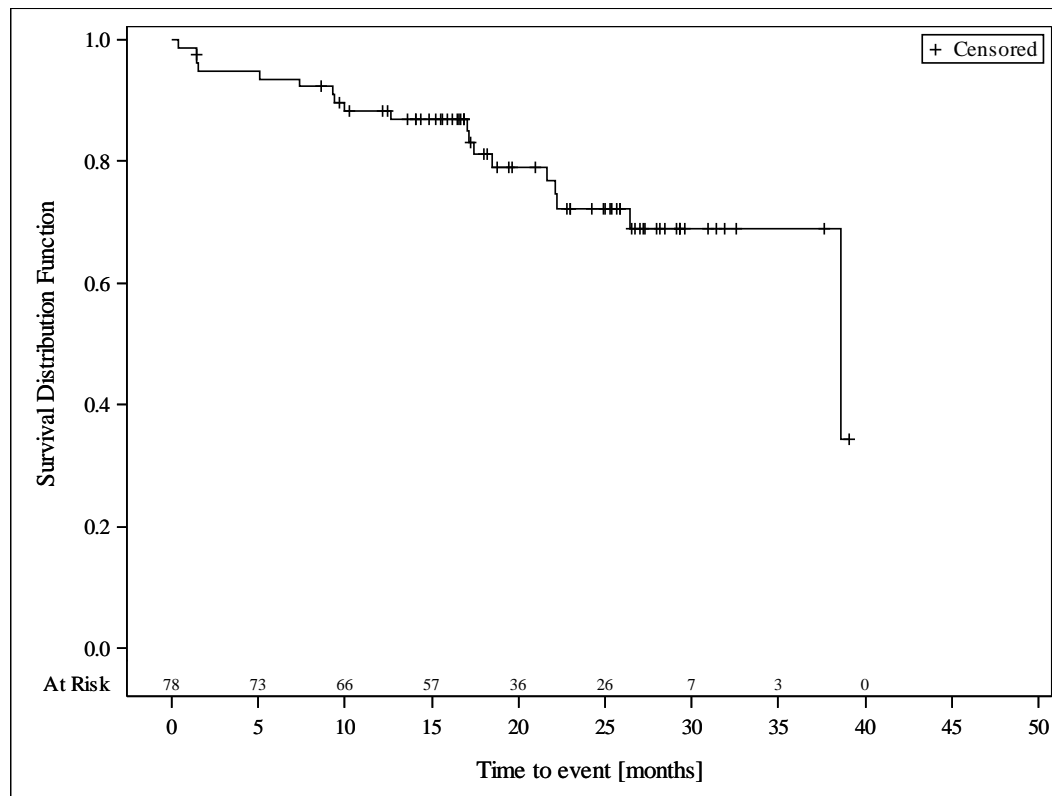


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

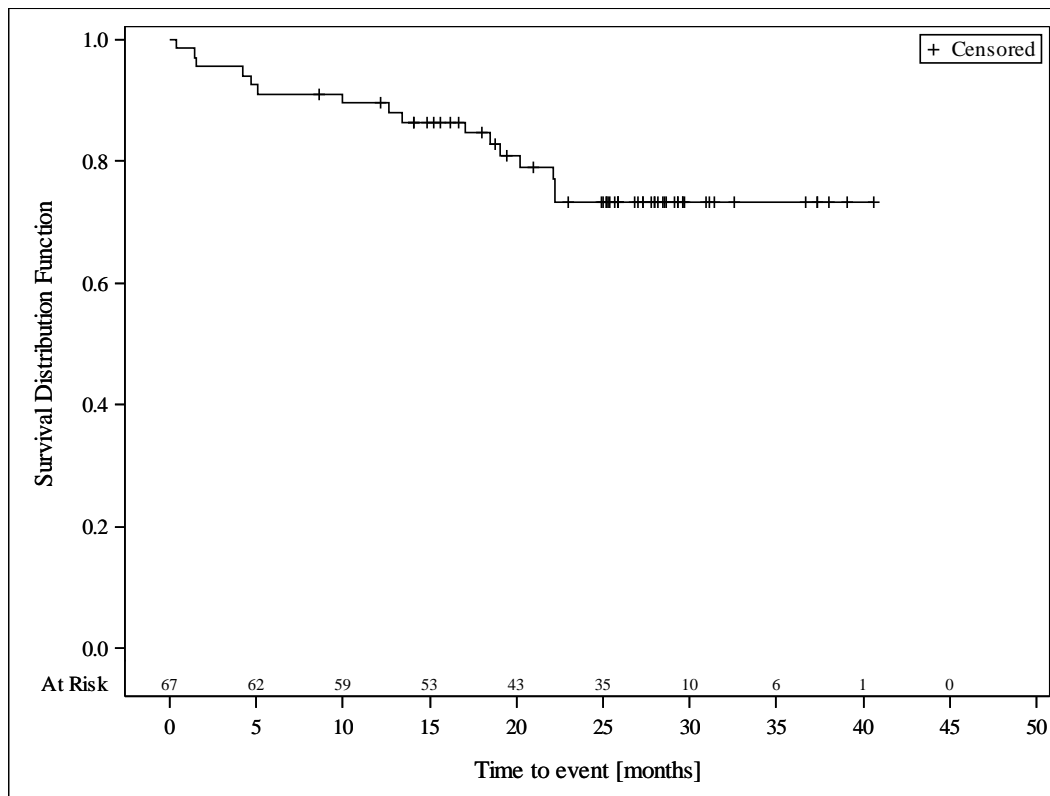


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

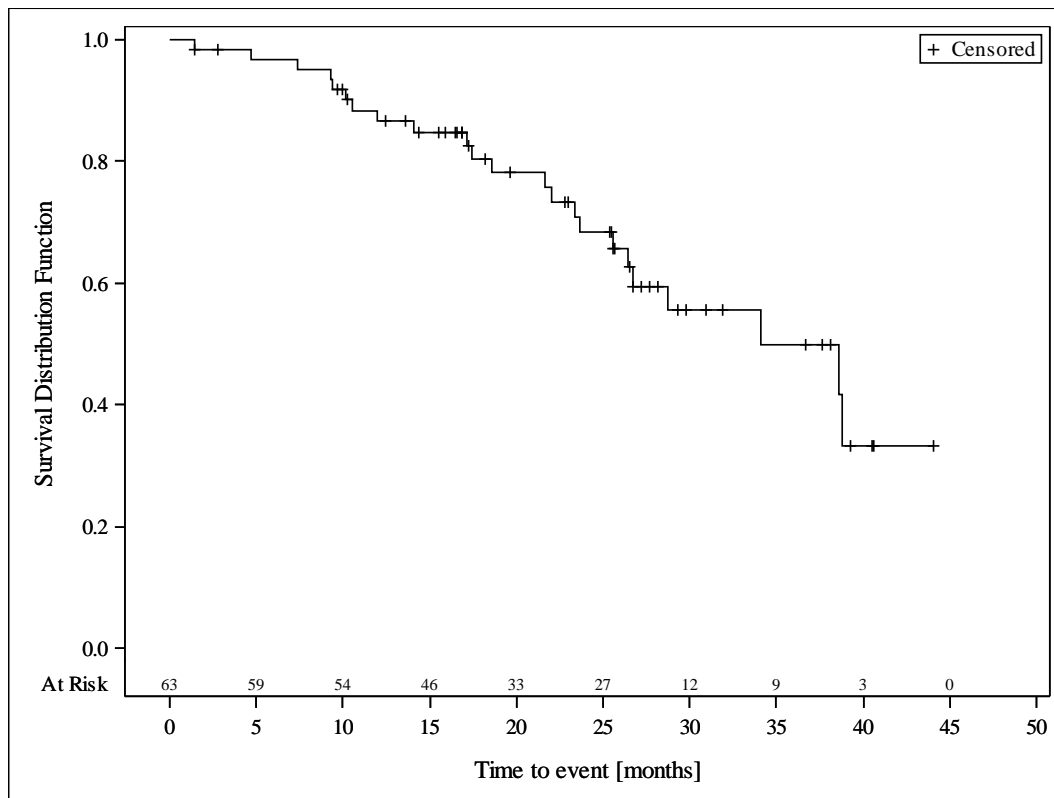


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

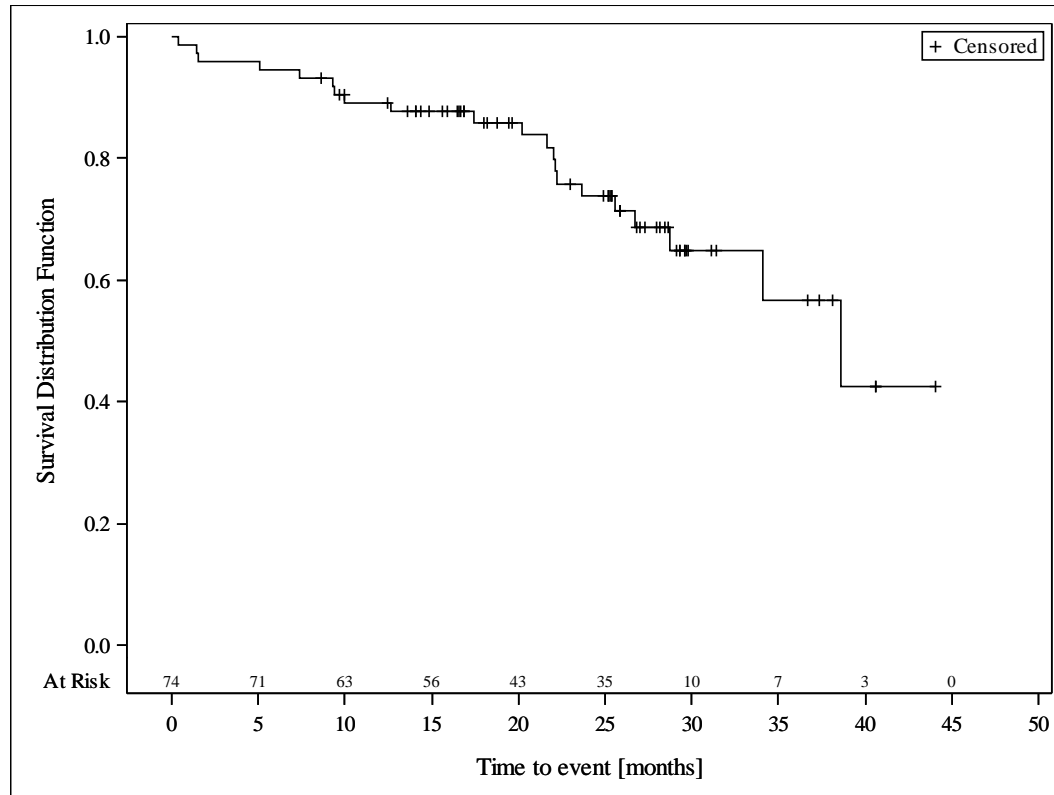


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $< 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

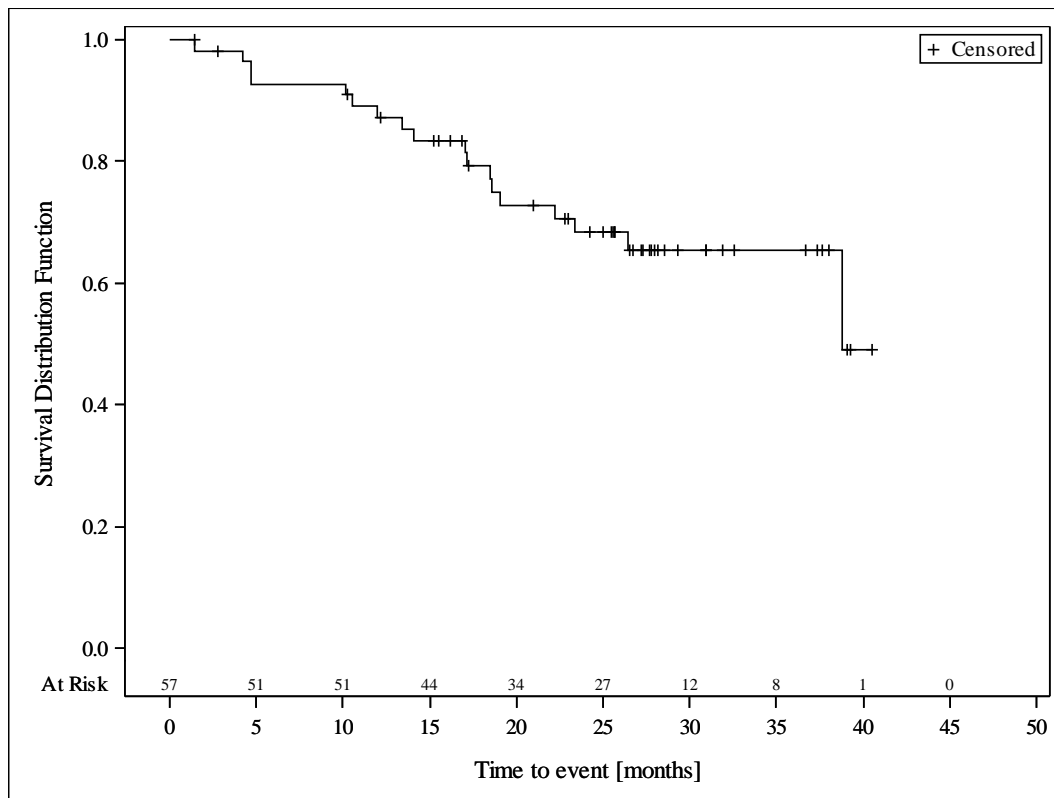


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

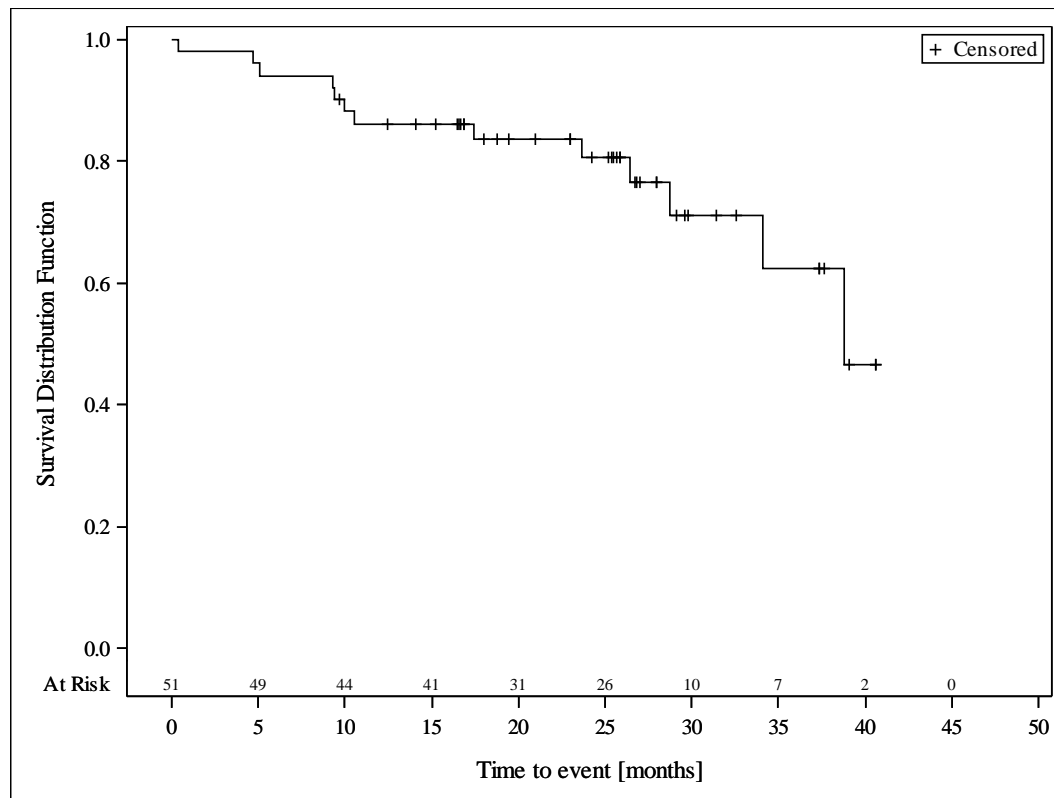


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.8.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Baseline LDH status: 0 to 1 x ULN
 All Treated Subjects

Version: Final

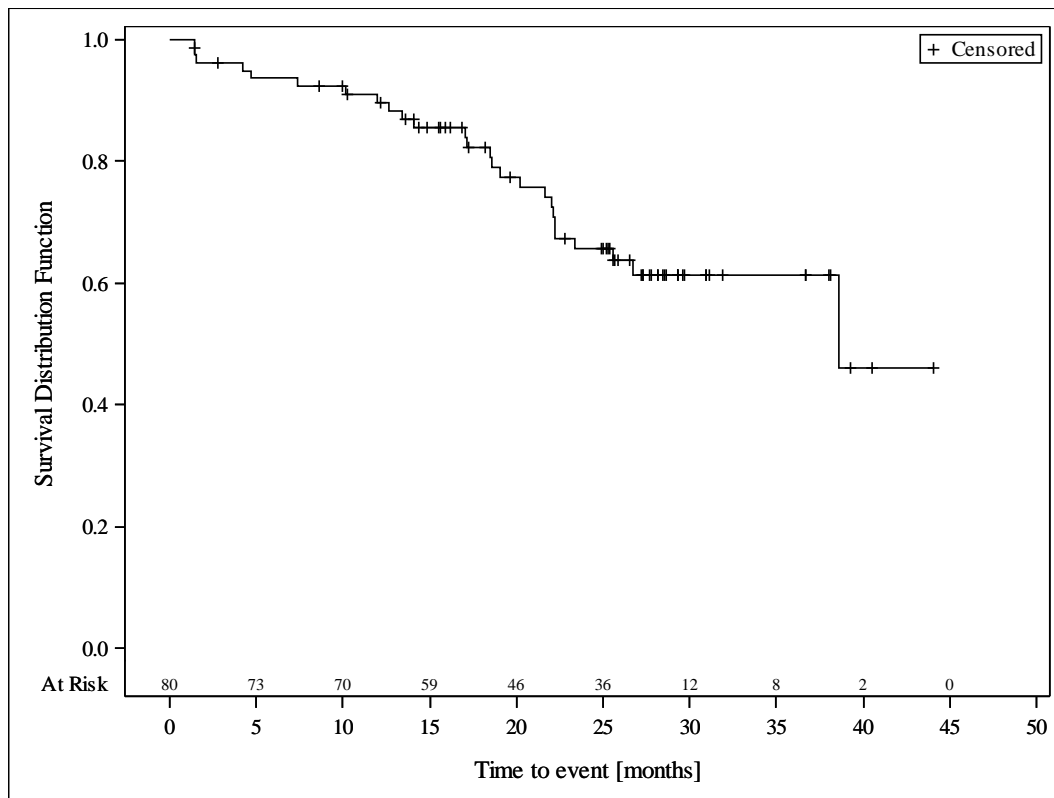


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.8.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Baseline LDH status: > 1 x ULN
 All Treated Subjects

Version: Final

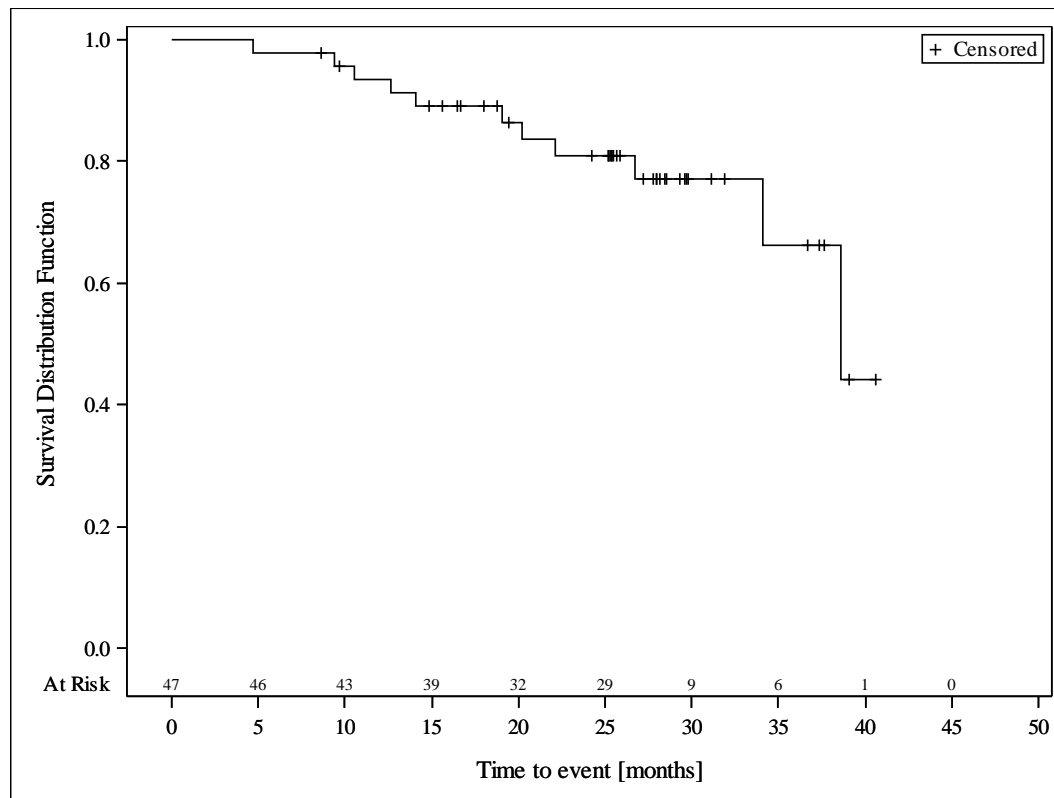


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.9.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 ECOG-PS: Grade 0
 All Treated Subjects

Version: Final

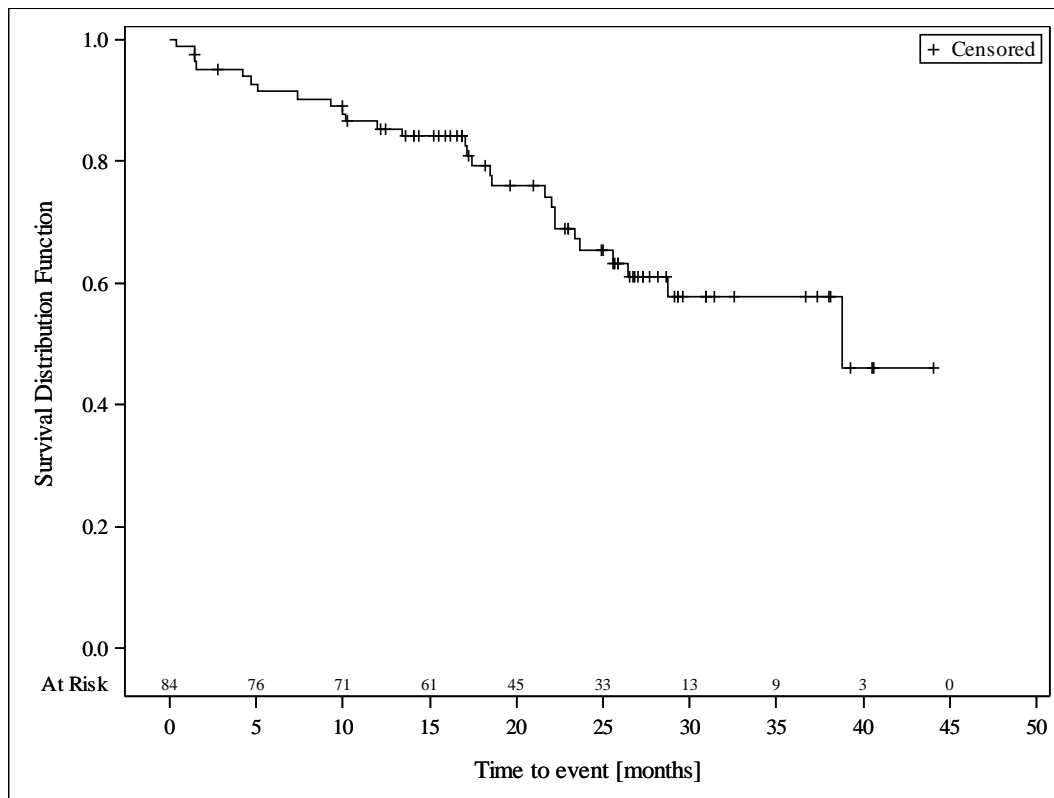


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.9.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 ECOG-PS: Grade >= 1
 All Treated Subjects

Version: Final

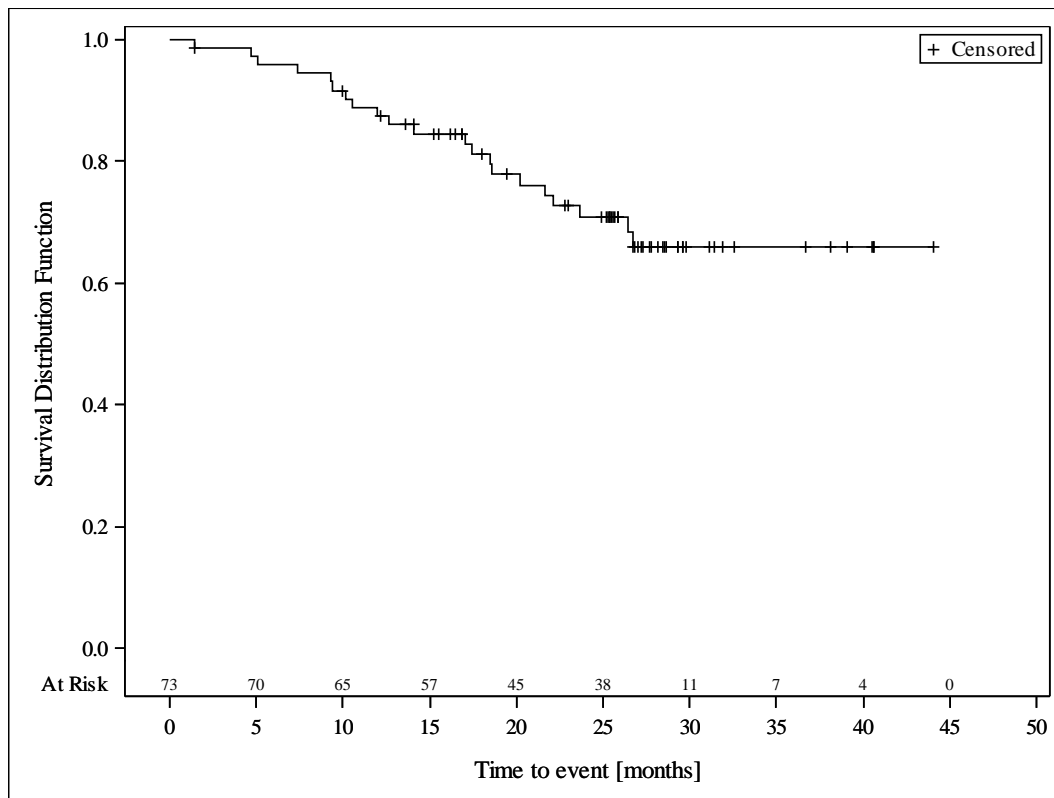


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.10.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Fludarabine refractory: no
 All Treated Subjects

Version: Final

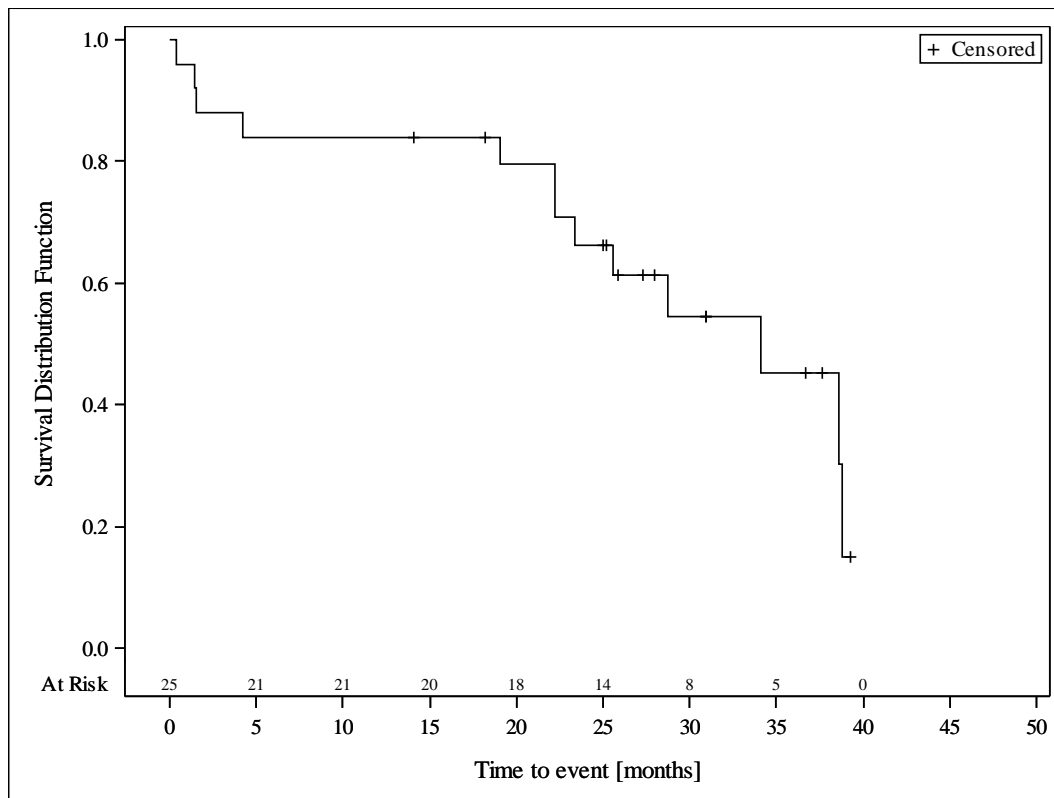


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.10.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 Fludarabine refractory: yes
 All Treated Subjects

Version: Final

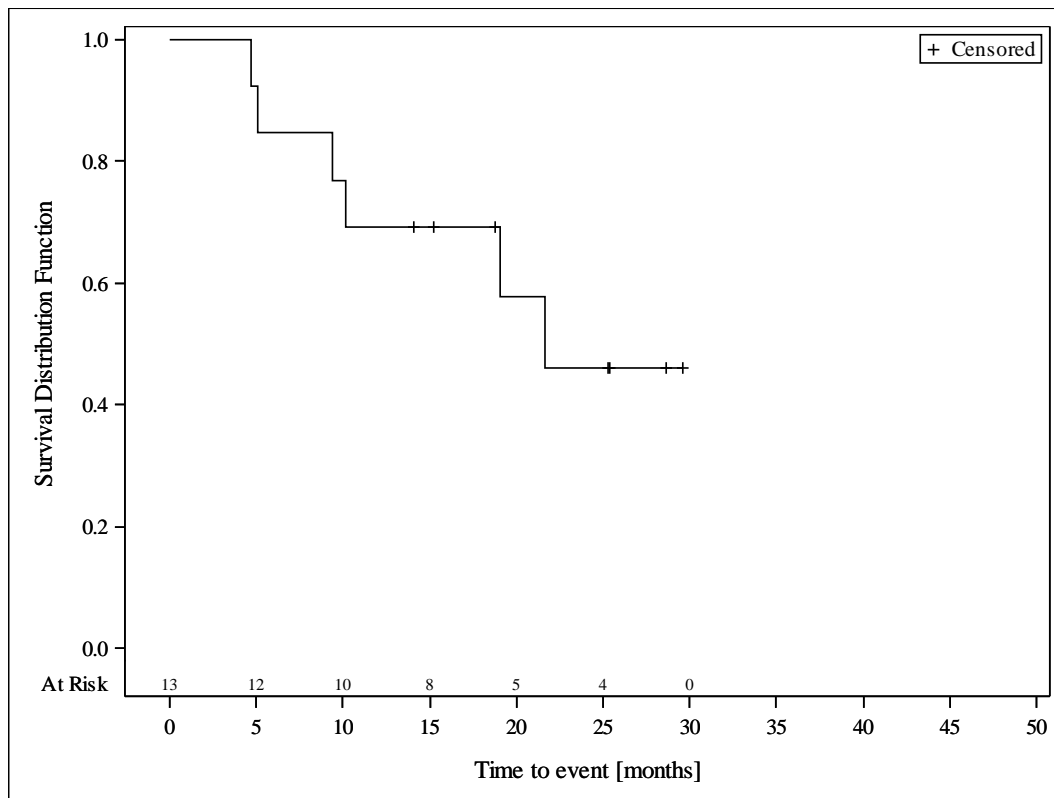


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.11.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 IgVH mutational status: mutated
 All Treated Subjects

Version: Final

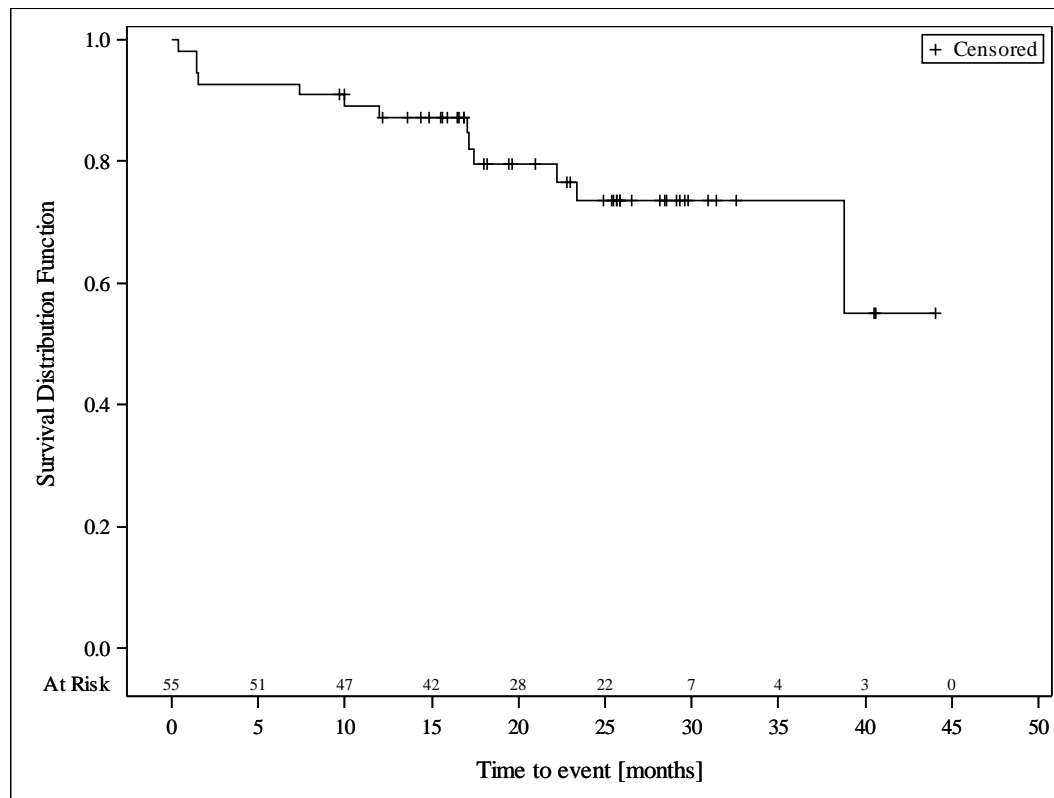


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.9.11.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Overall Survival - Subgroup analysis
 IgVH mutational status: unmutated
 All Treated Subjects

Version: Final



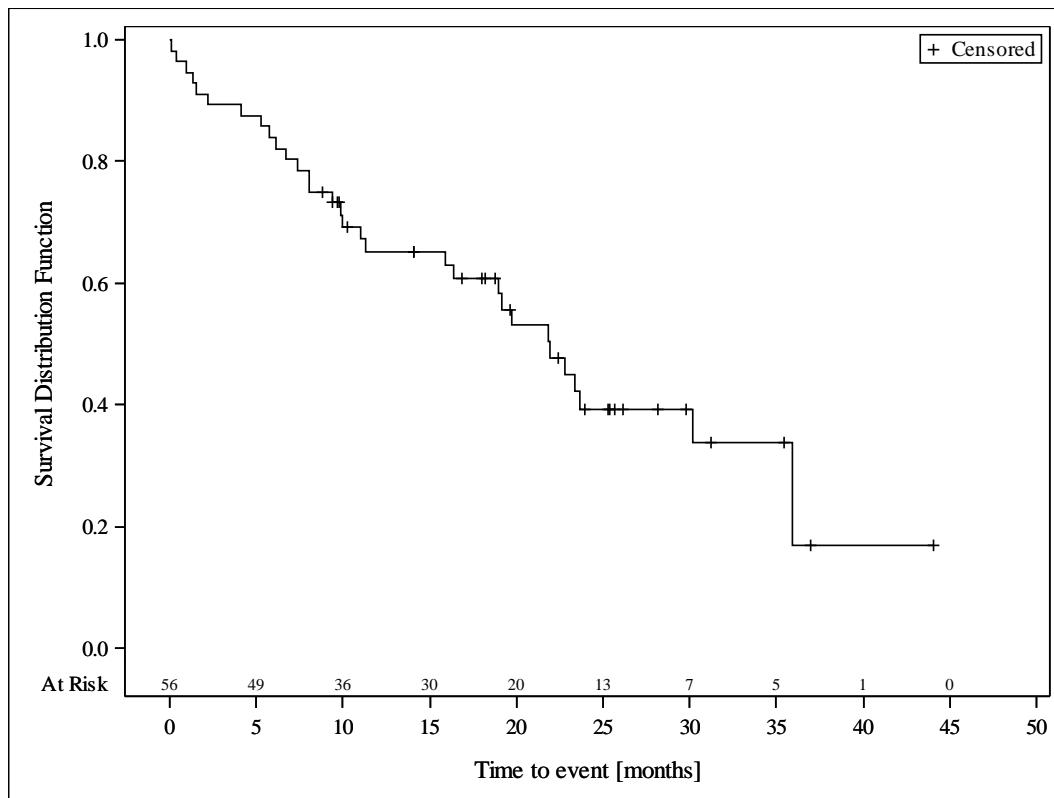
AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

Anhang 4-G 1.2: Endpunkt Progressionsfreies Überleben

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

Table 14.SP3.2.7.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

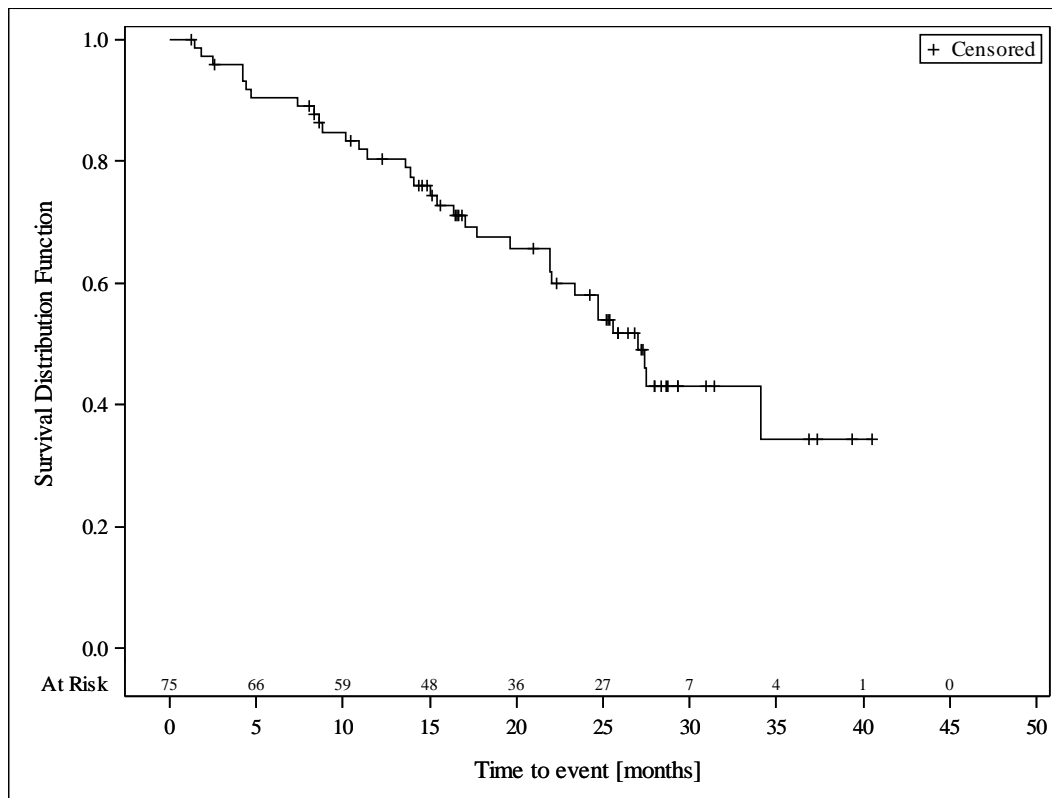


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.7.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

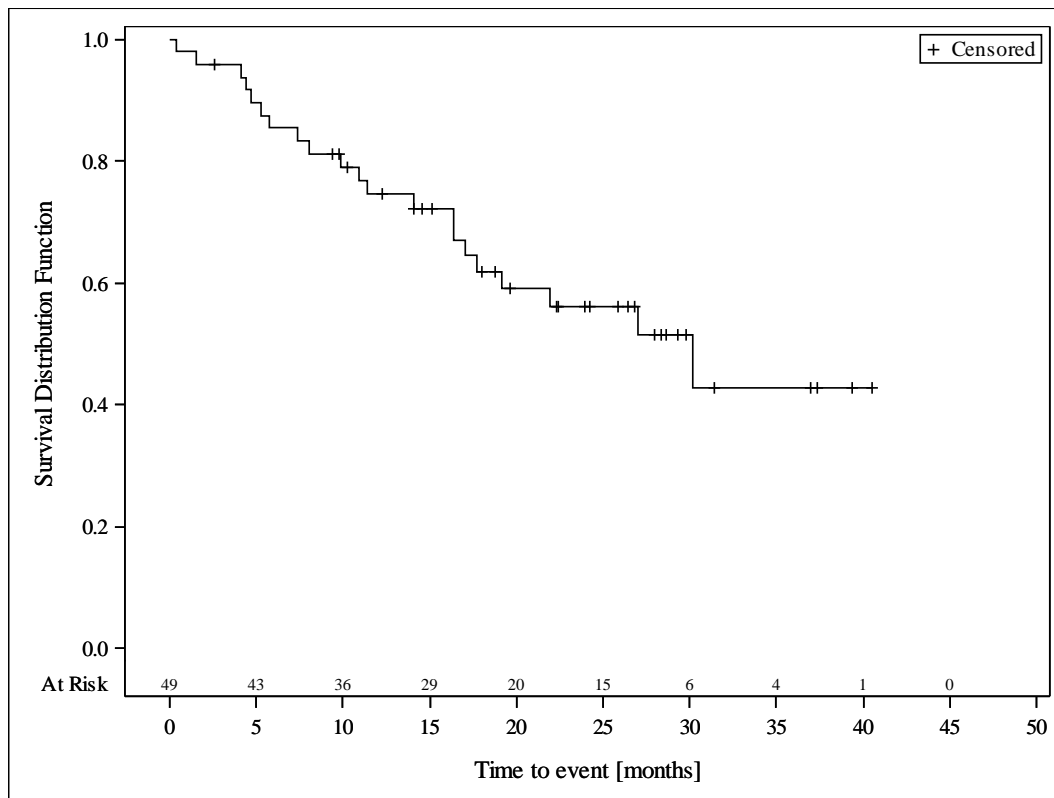


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.7.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

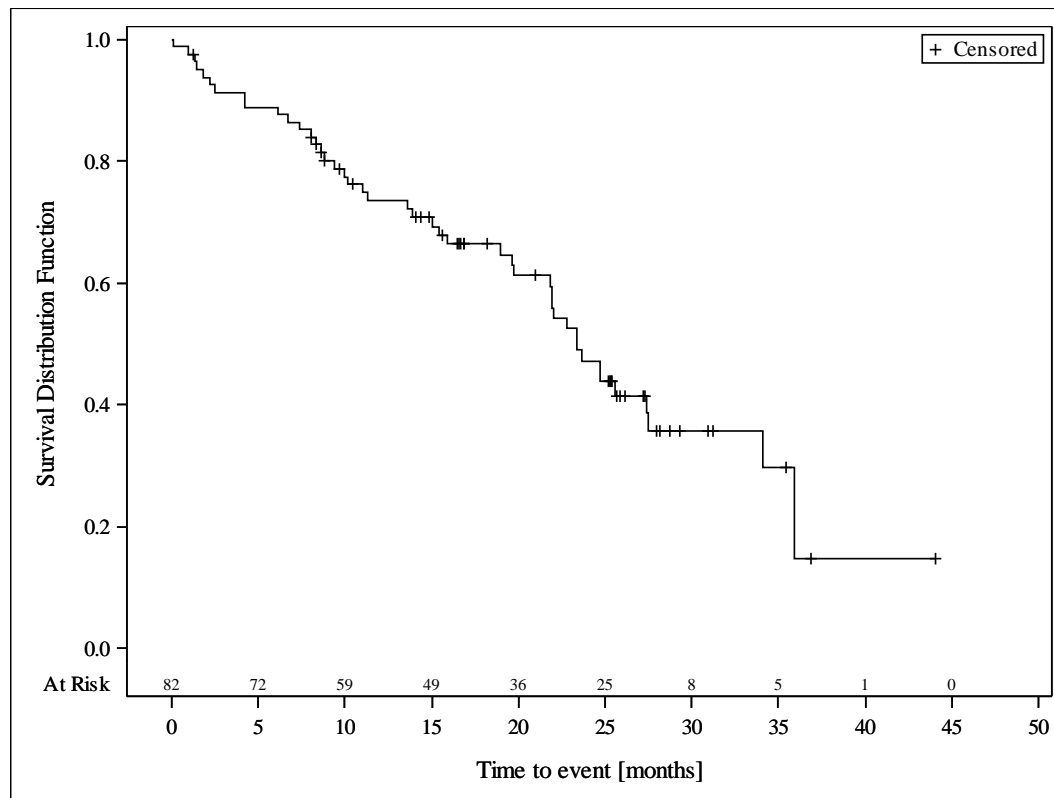


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.7.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

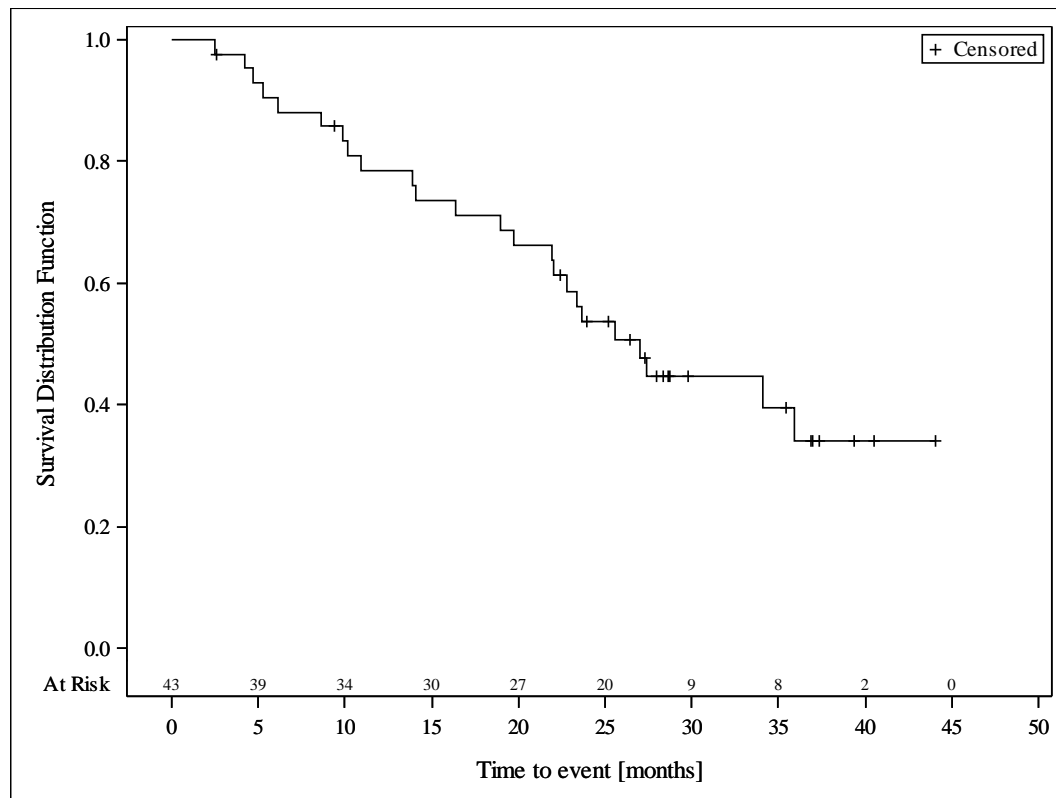


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.7.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

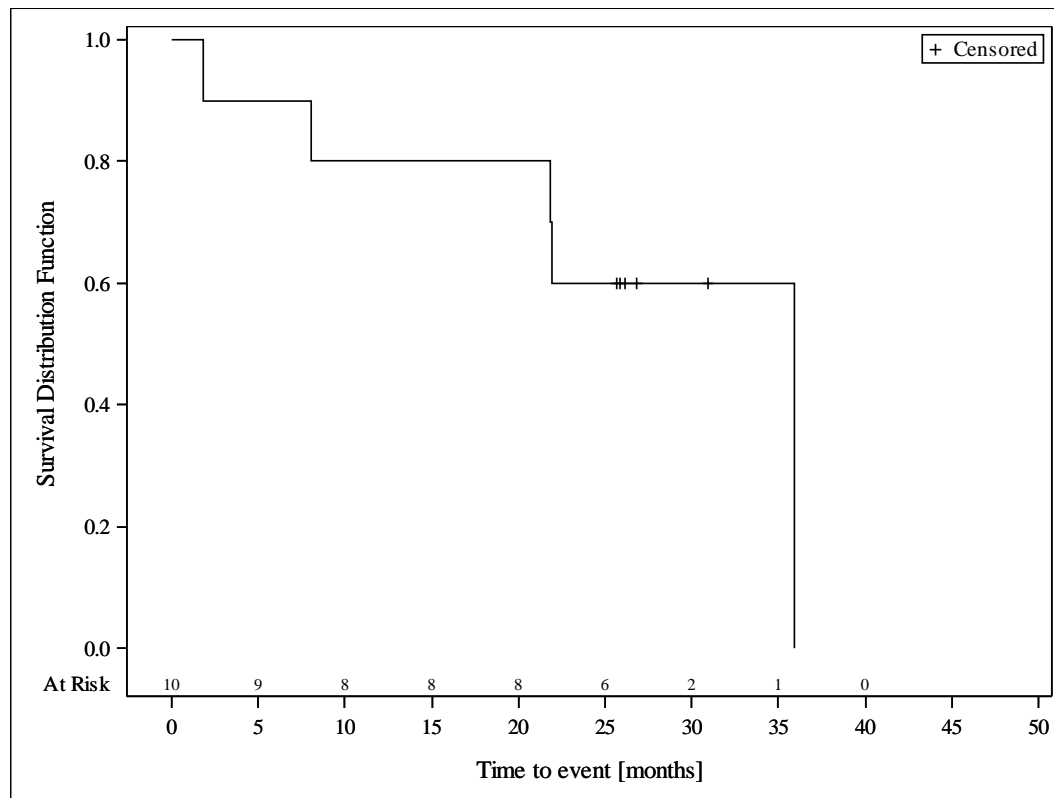


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.7.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

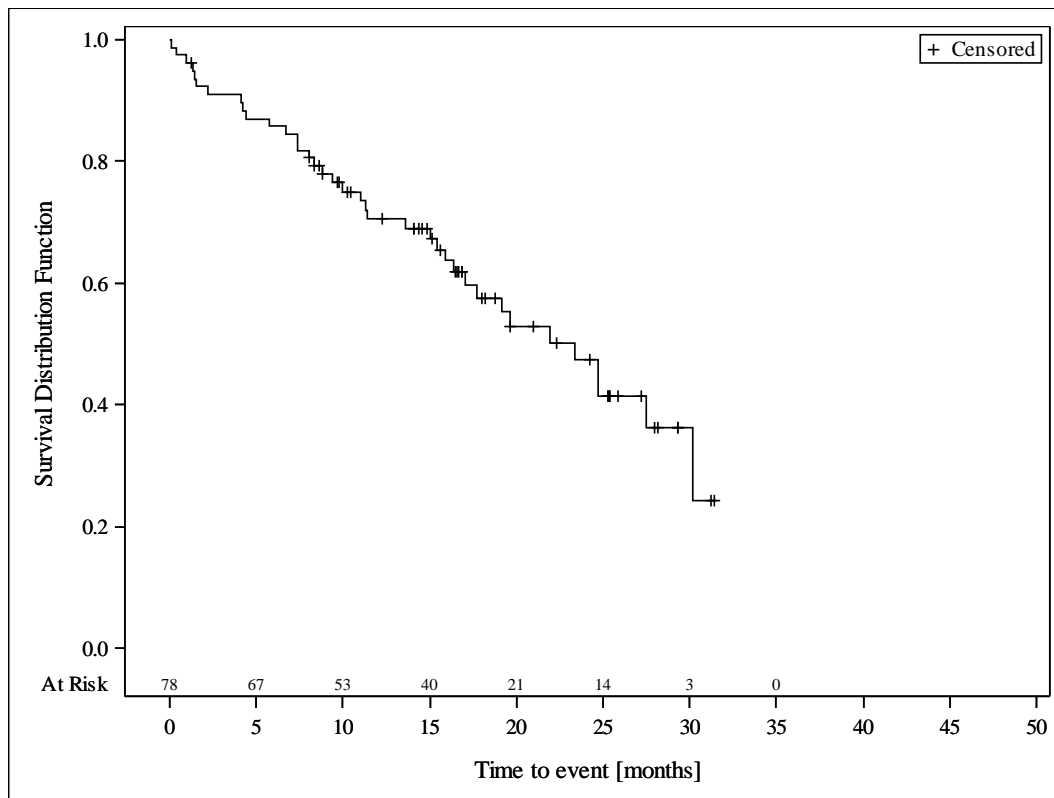


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.7.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

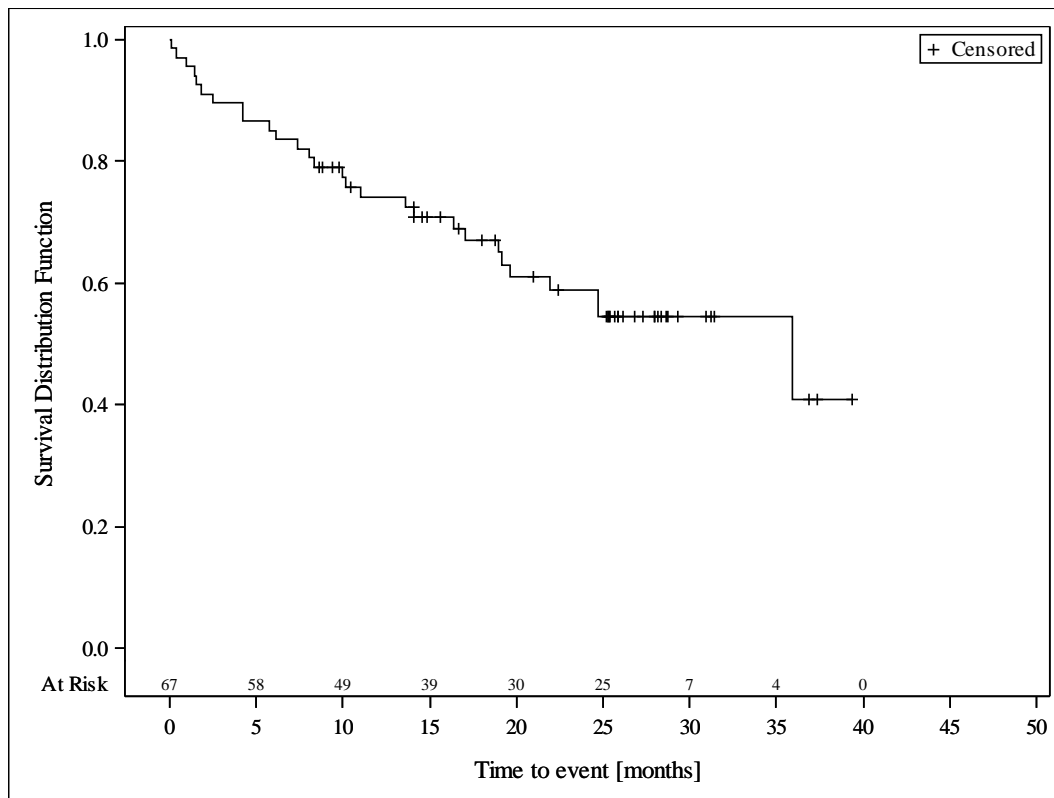


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.7.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

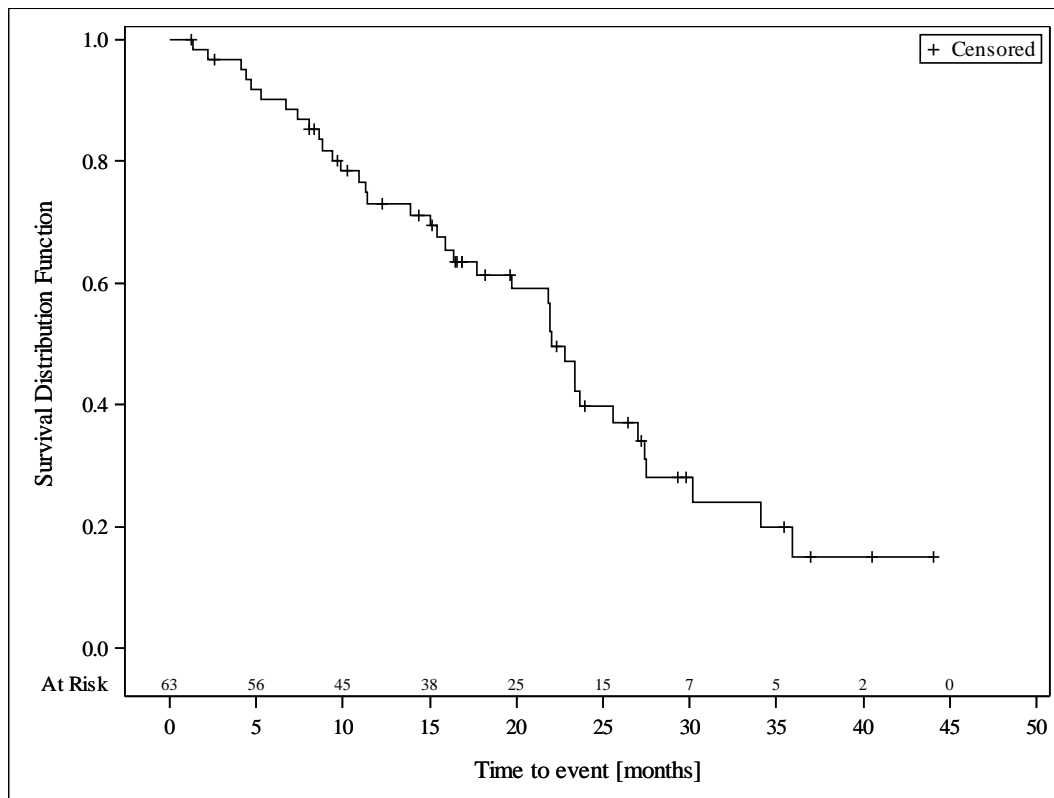


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.7.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

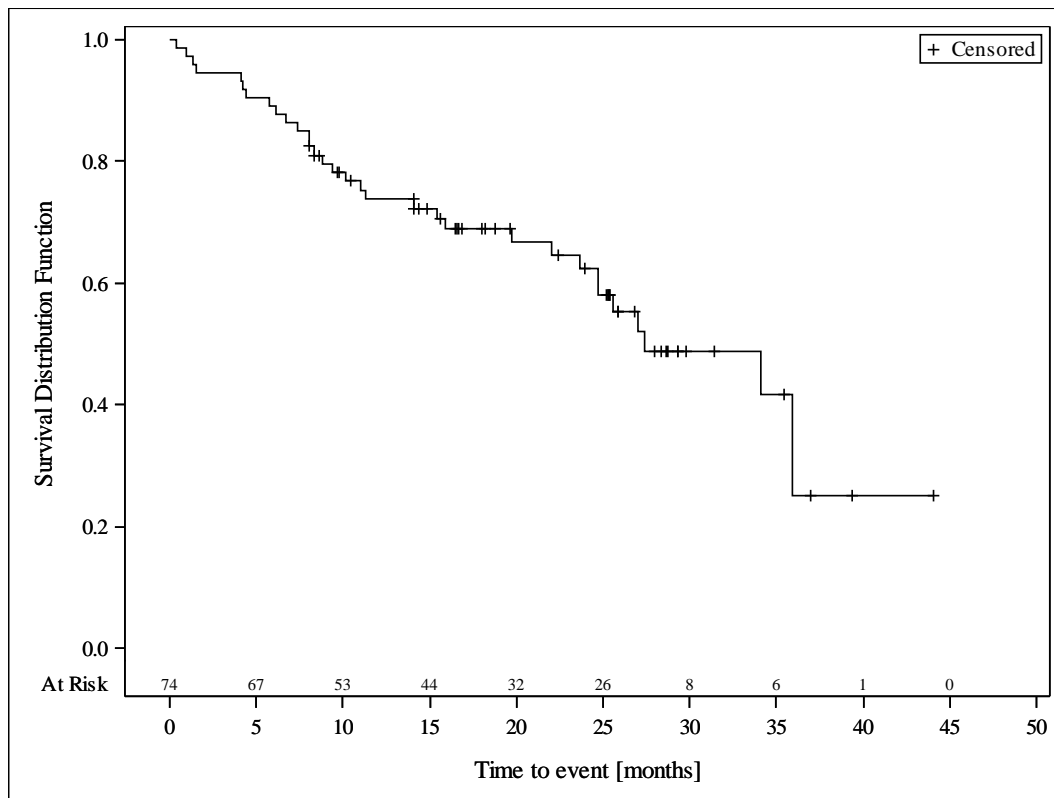


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.7.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

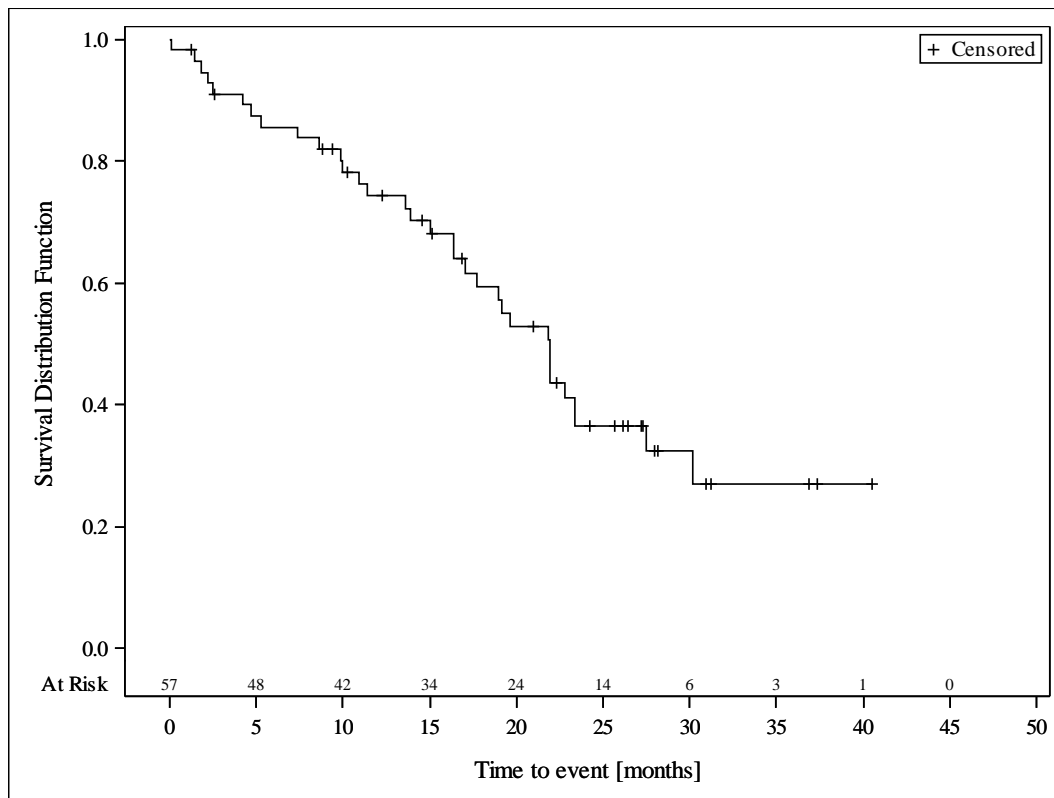


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.7.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Progression Free Survival (PFS) (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final



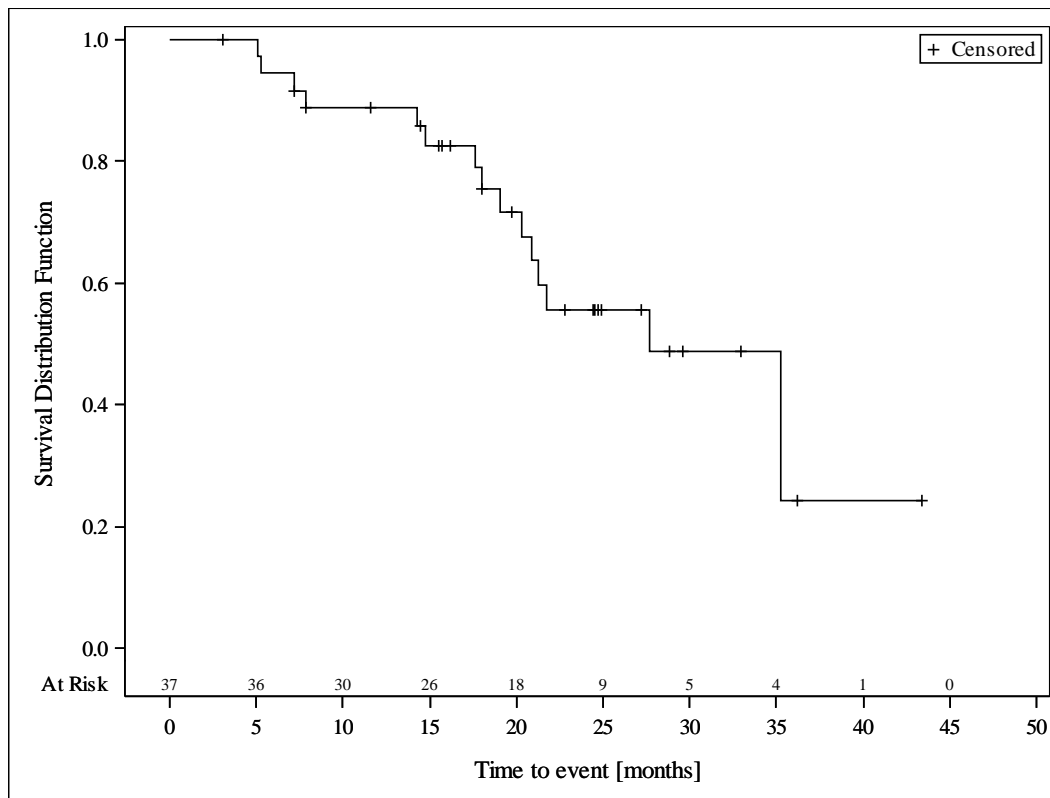
AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

Anhang 4-G 1.3: Endpunkt Ansprechen

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

Table 14.SP3.2.2.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

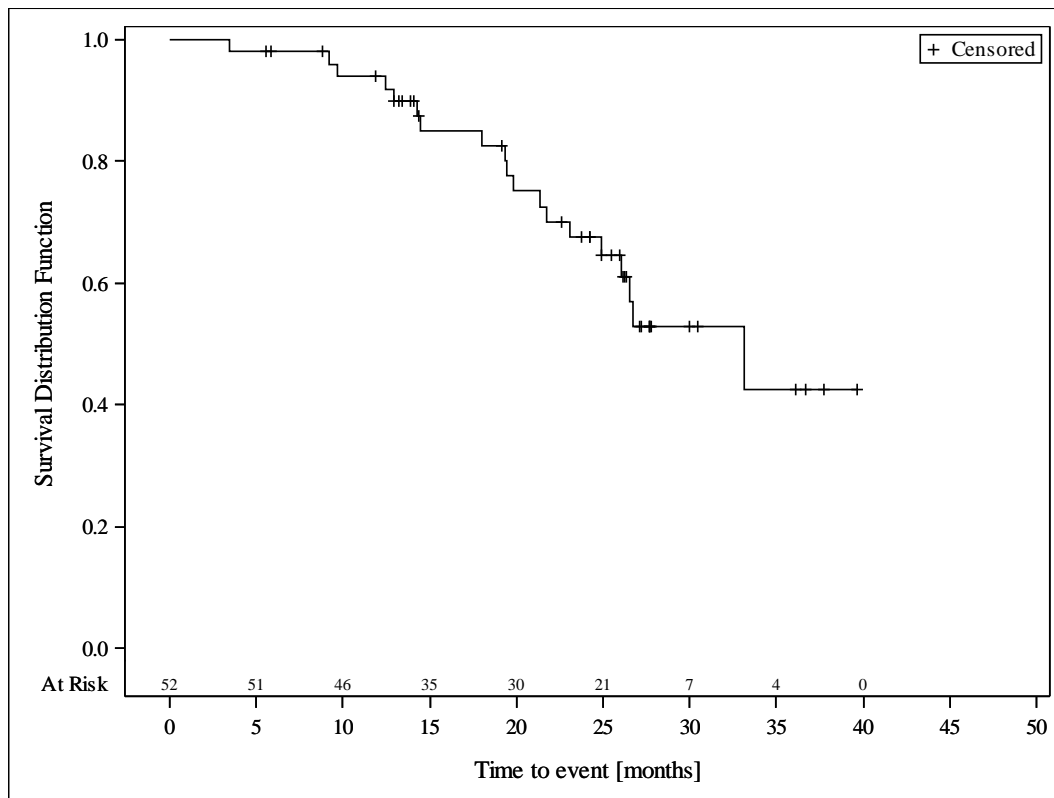


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.2.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

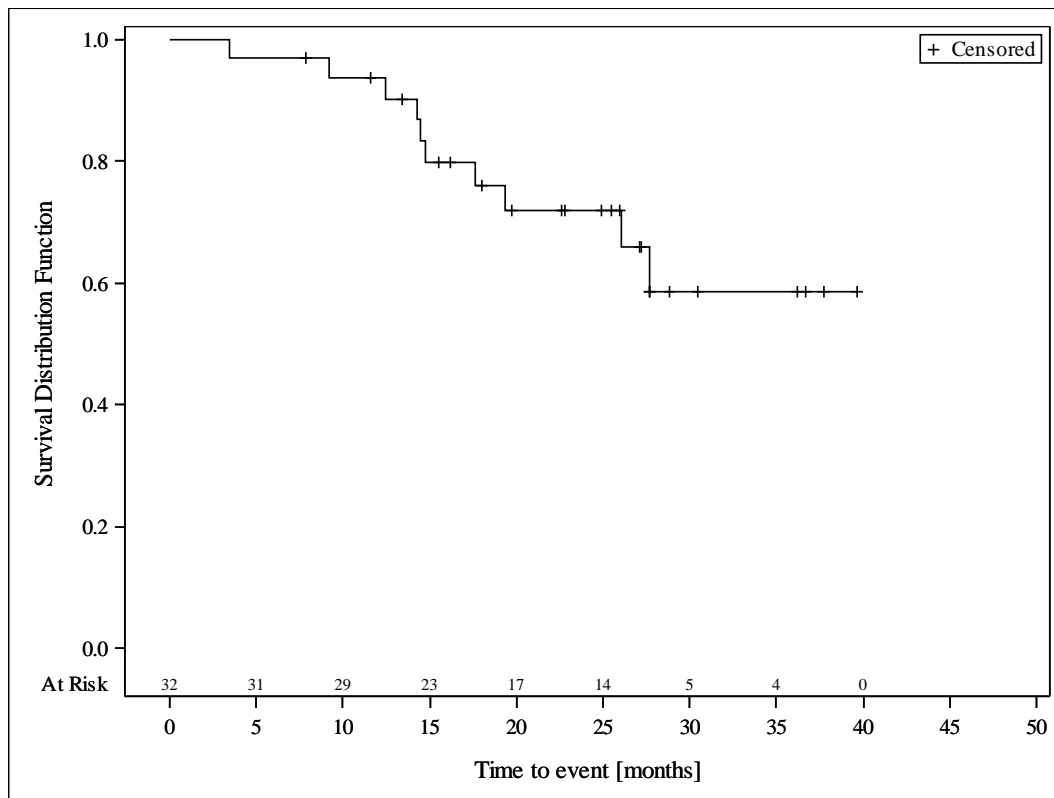


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.2.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

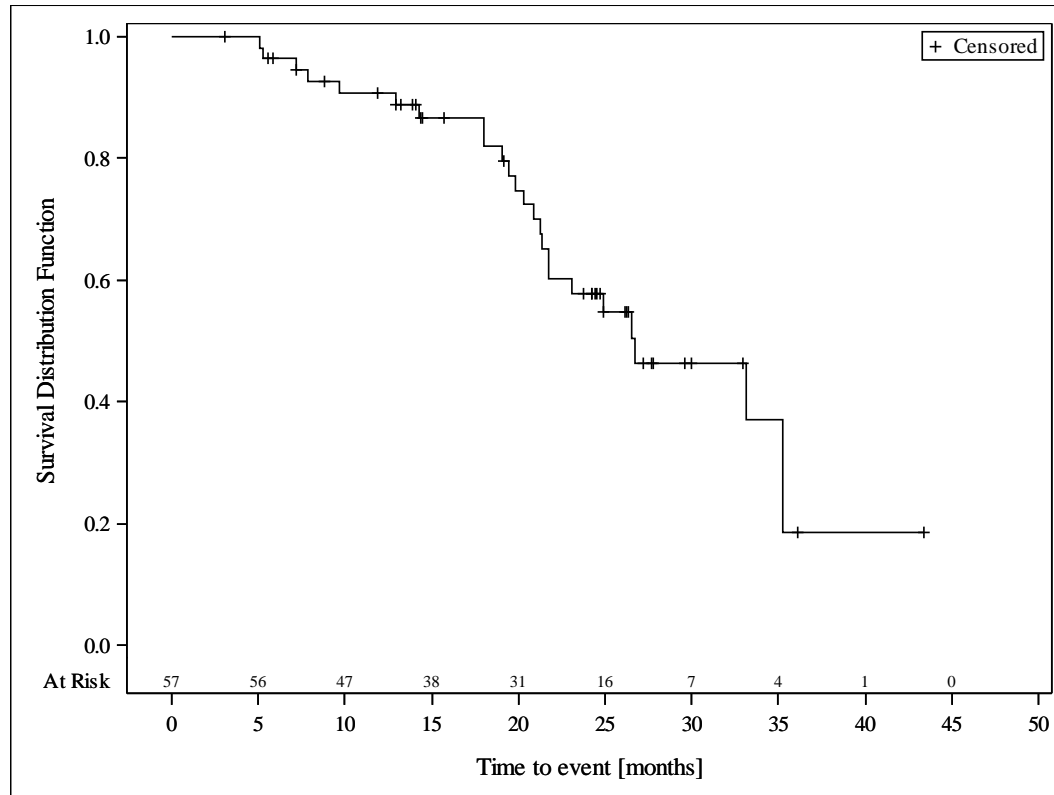


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.2.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

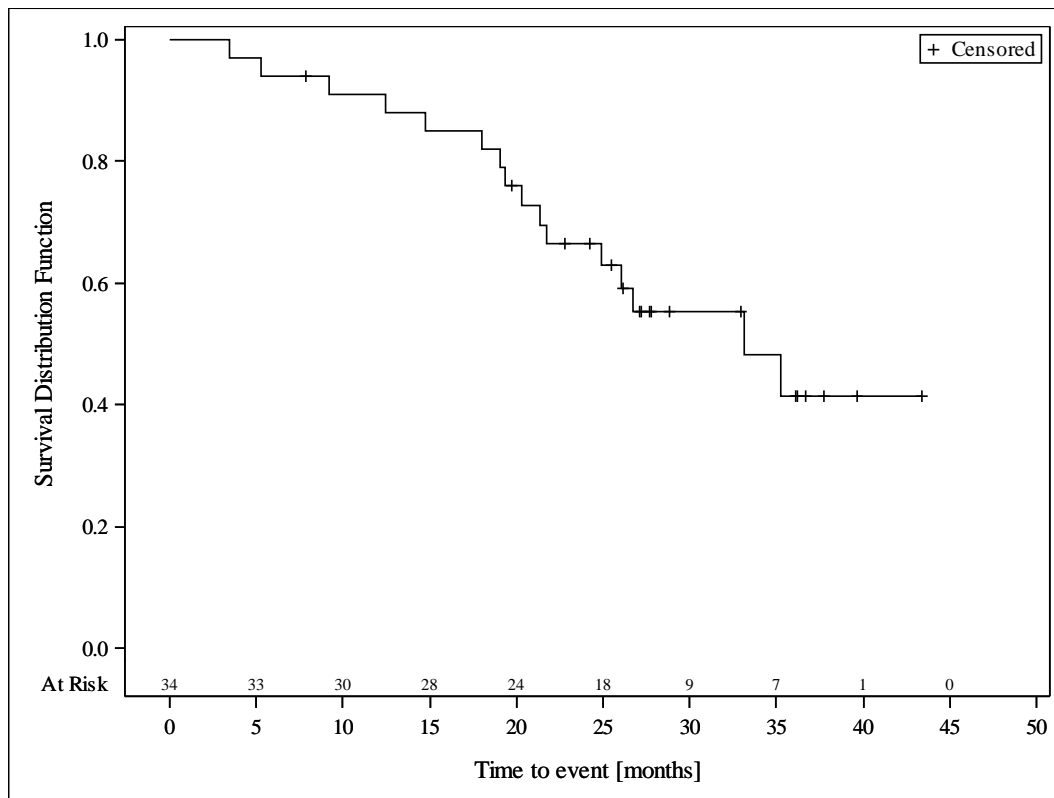


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.2.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

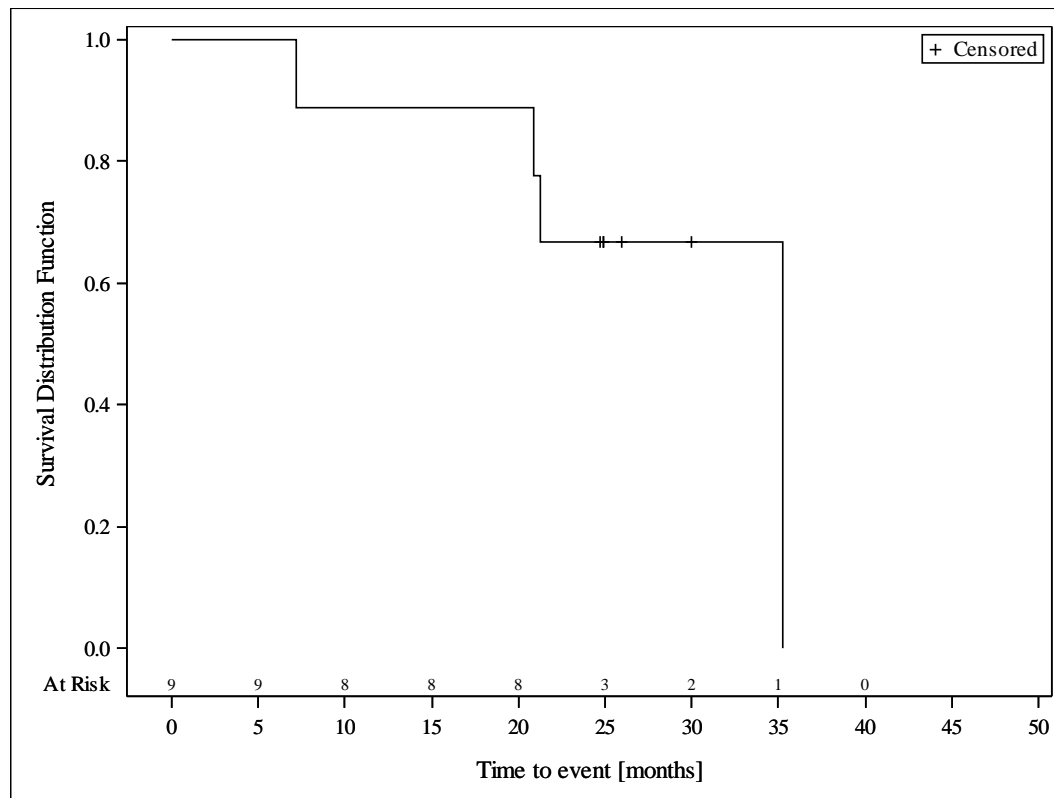


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.2.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

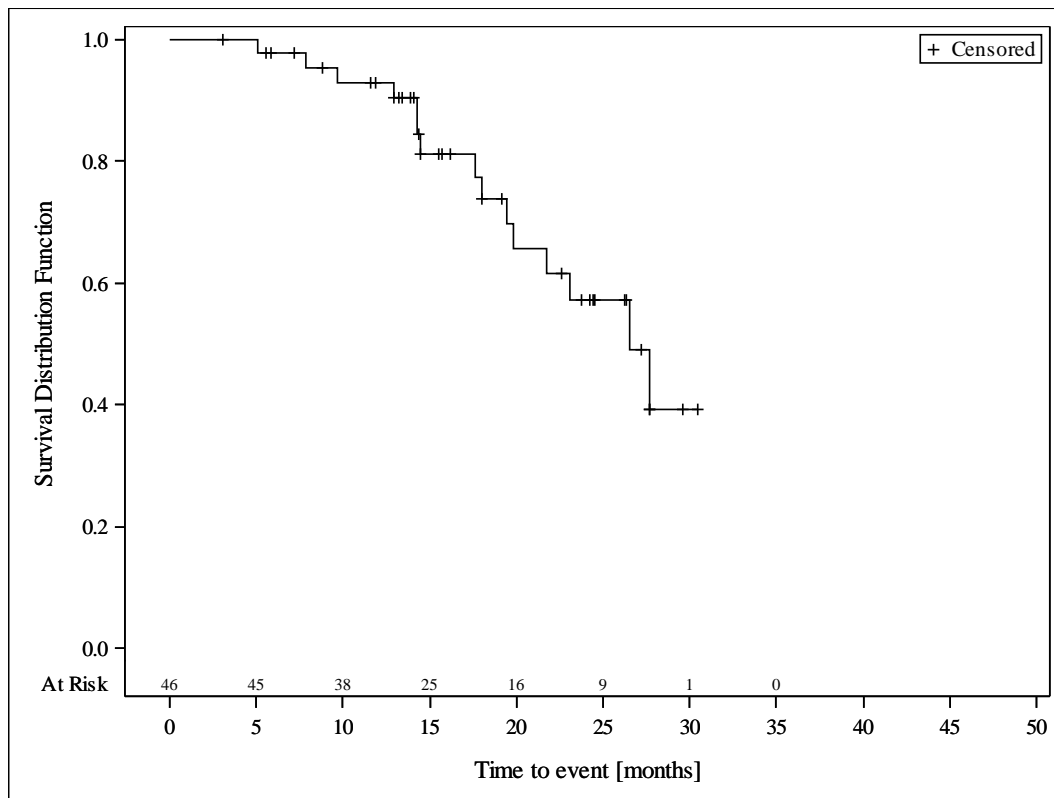


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.2.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

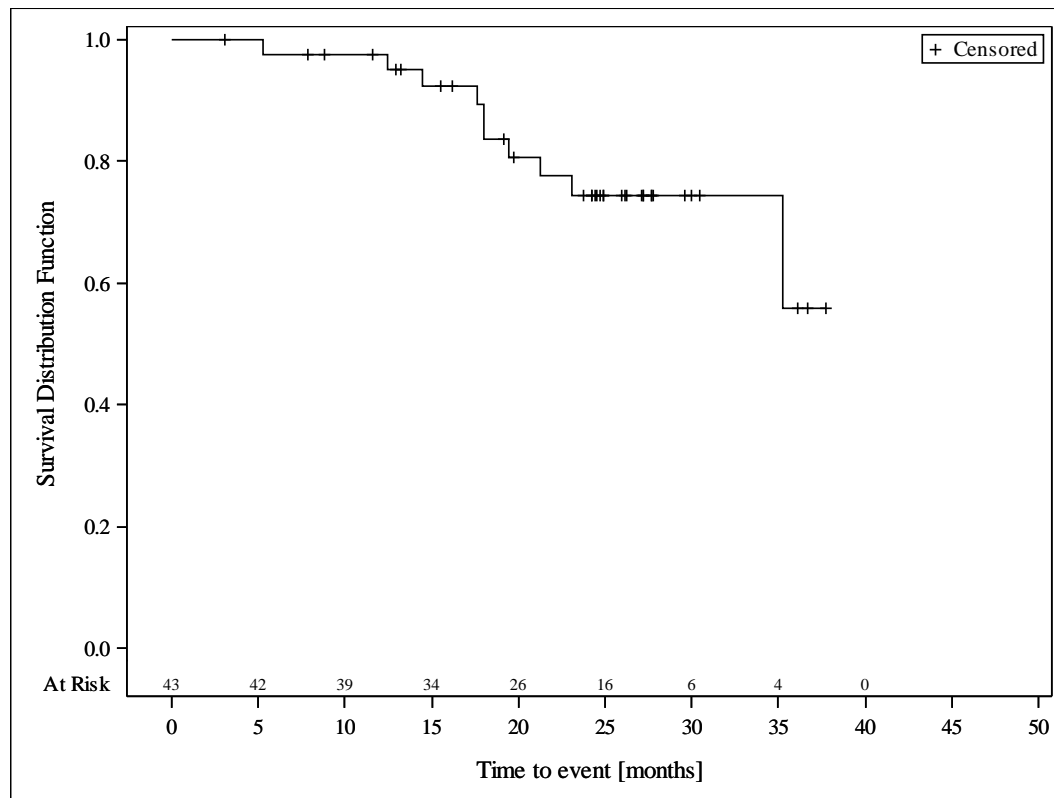


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.2.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

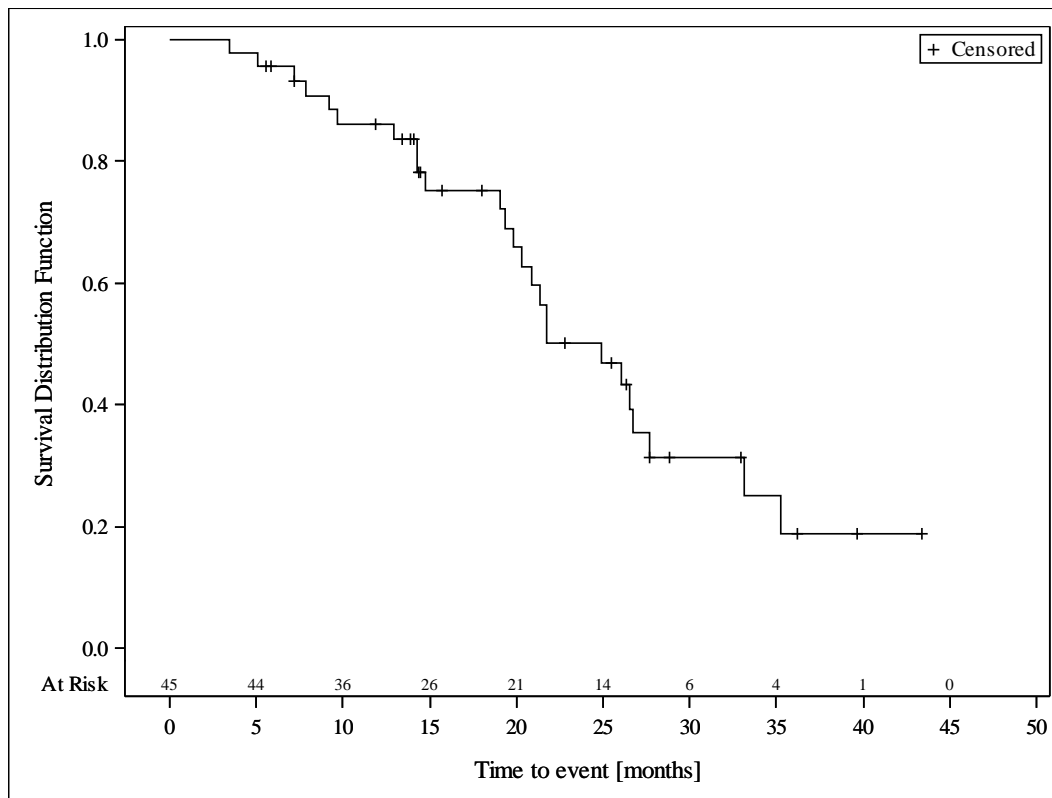


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.2.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

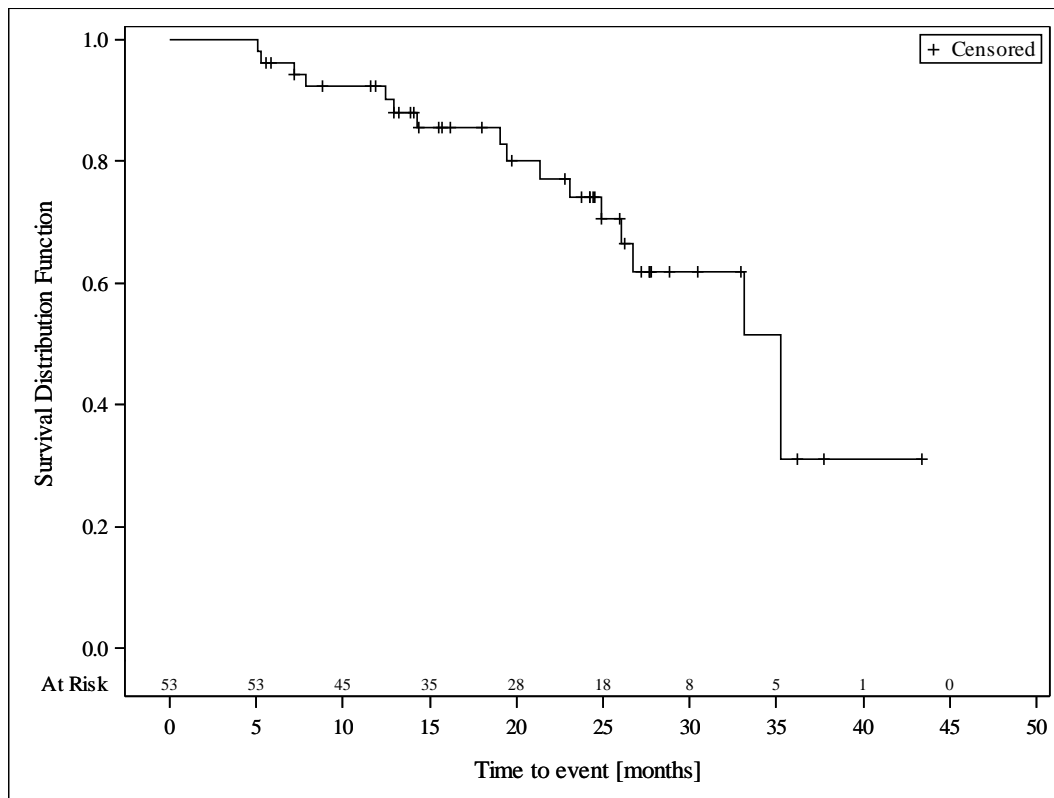


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.2.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

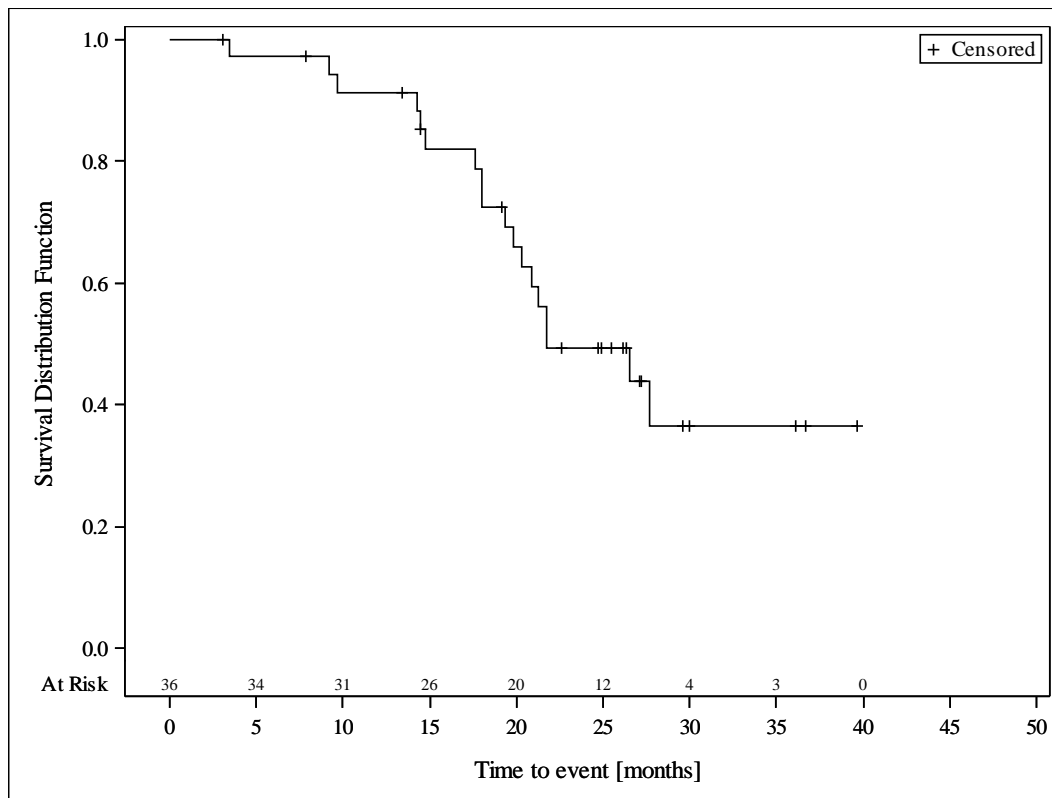


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.2.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Response Duration (Investigator-assessed) - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final



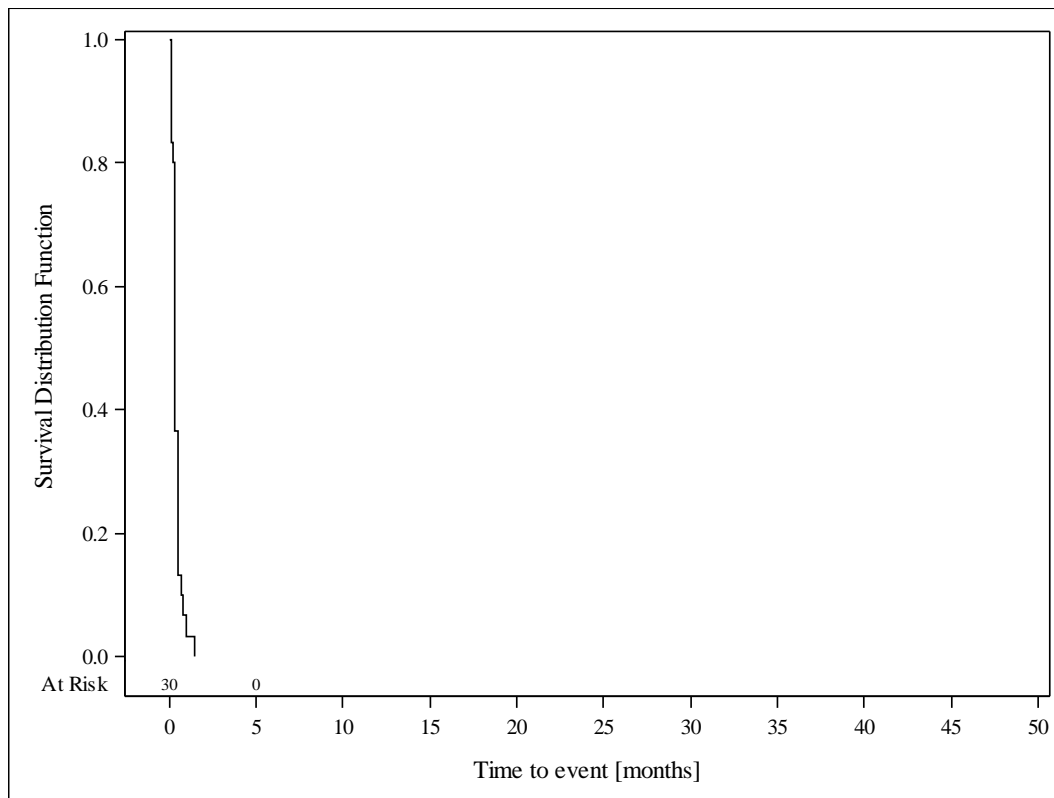
AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

Anhang 4-G 1.4: Endpunkt Zeit bis zur 50%igen Reduktion der

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

Table 14.SP1.2.13.1.1
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Age: < 65 years
All Treated Subjects

Version: Final

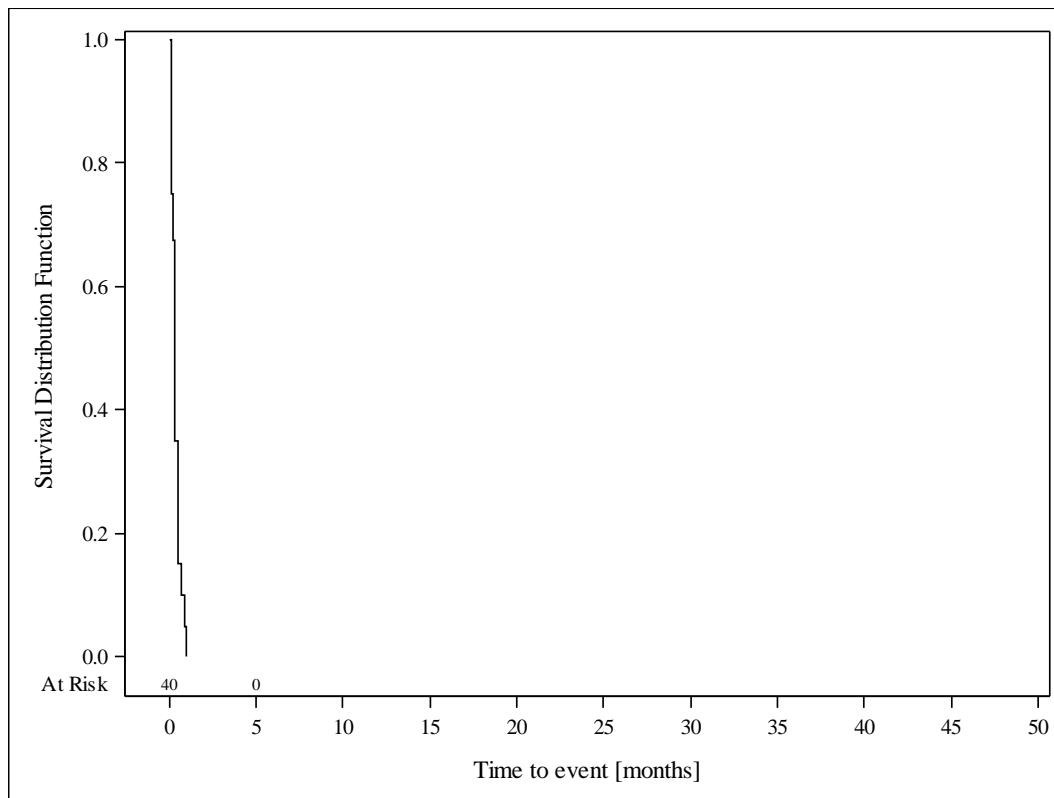


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.2.13.1.2
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Age: >= 65 years
All Treated Subjects

Version: Final

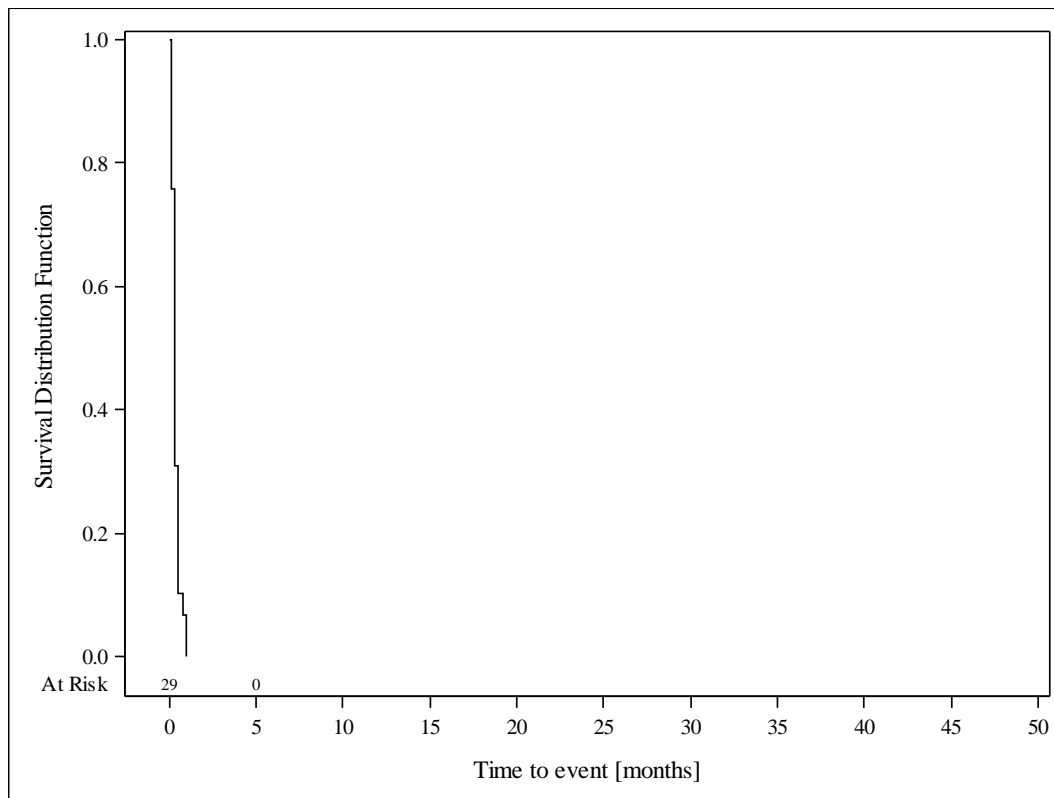


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.2.13.2.1
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Gender: female
All Treated Subjects

Version: Final

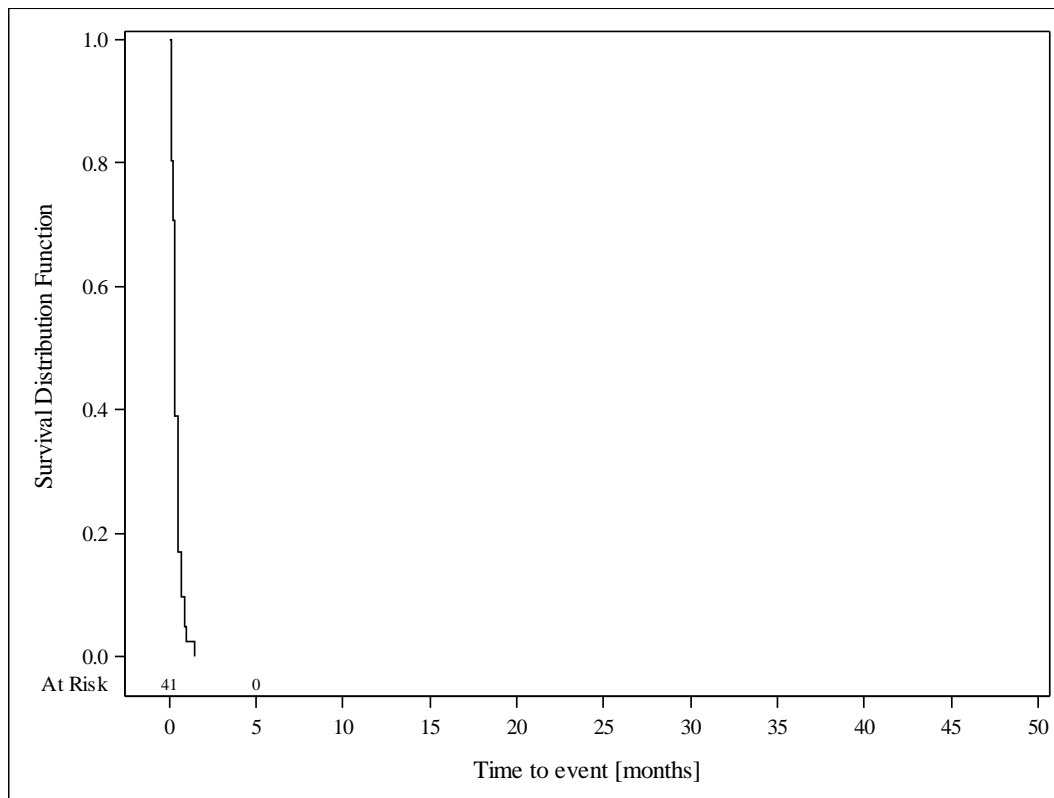


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.2.13.2.2
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Gender: male
All Treated Subjects

Version: Final

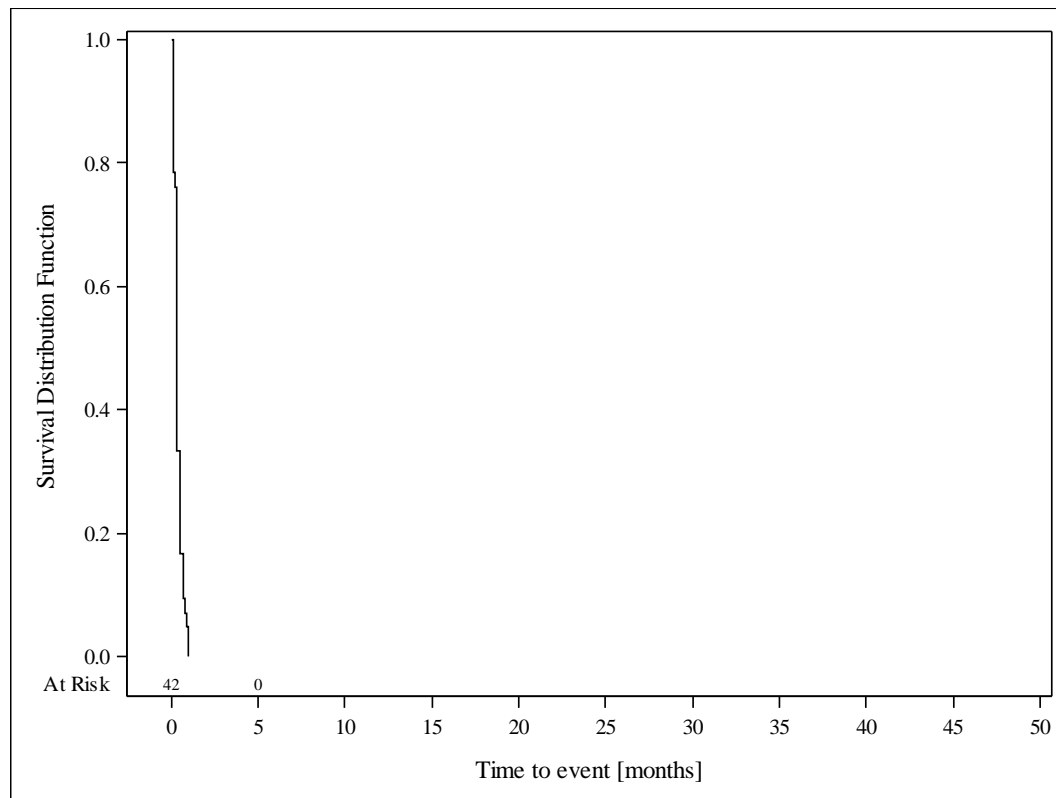


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.2.13.3.1
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Geographic region: Europe
All Treated Subjects

Version: Final

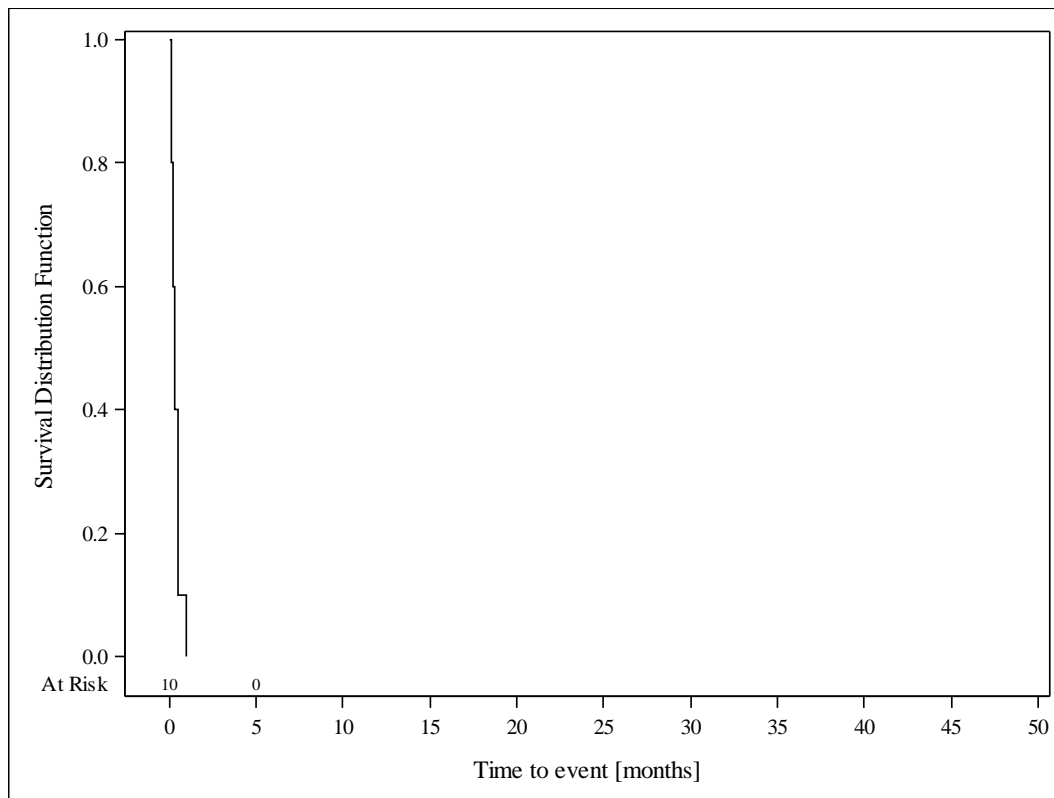


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.2.13.3.2
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Geographic region: Rest of World
All Treated Subjects

Version: Final

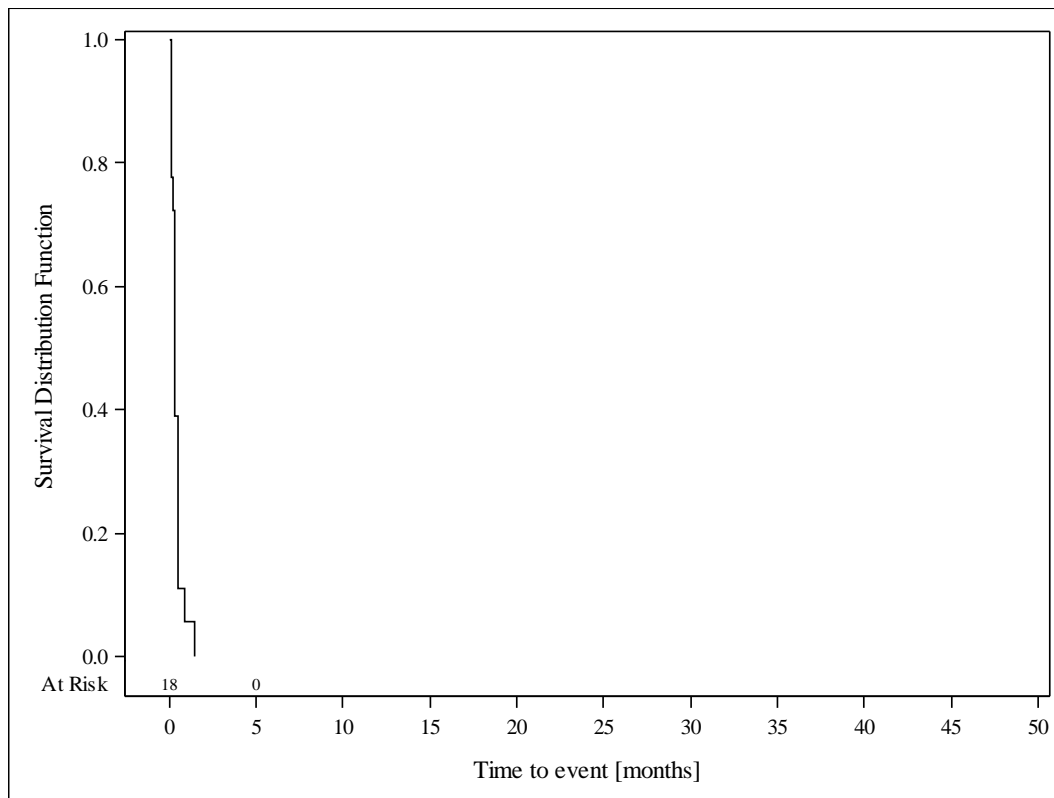


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.2.13.3.3
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Geographic region: United States
All Treated Subjects

Version: Final

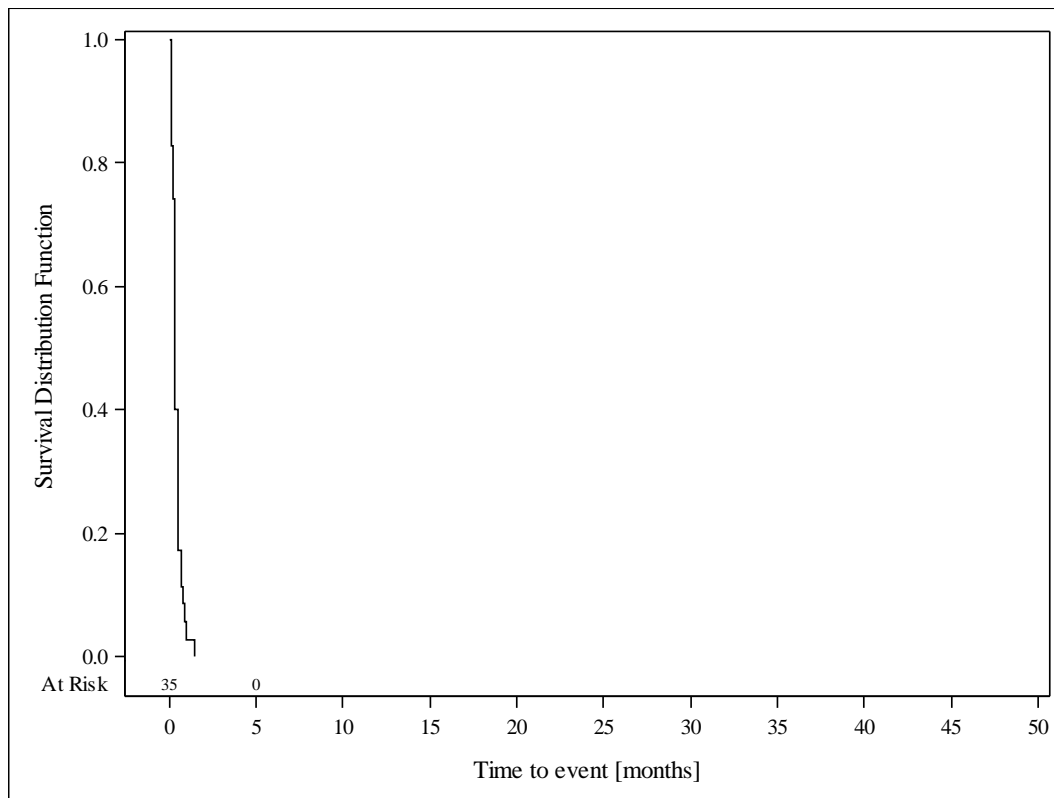


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.2.13.4.1
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Baseline nodal size: nodes < 5 cm
All Treated Subjects

Version: Final

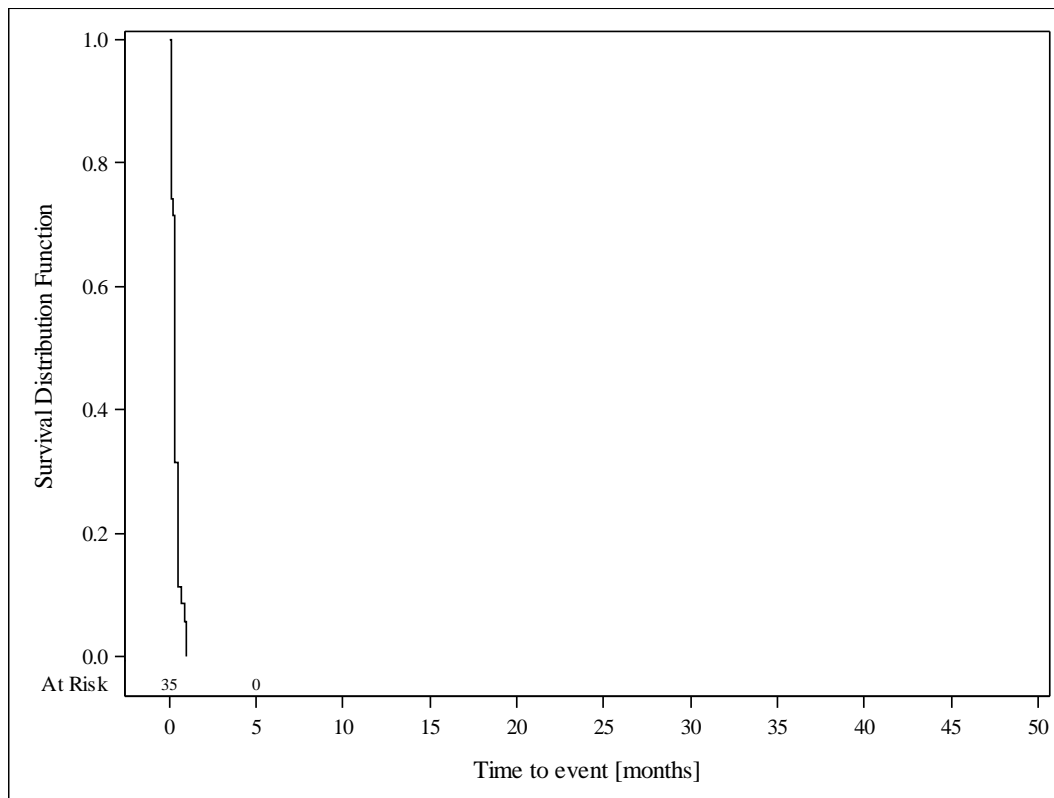


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.2.13.4.2
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
All Treated Subjects

Version: Final

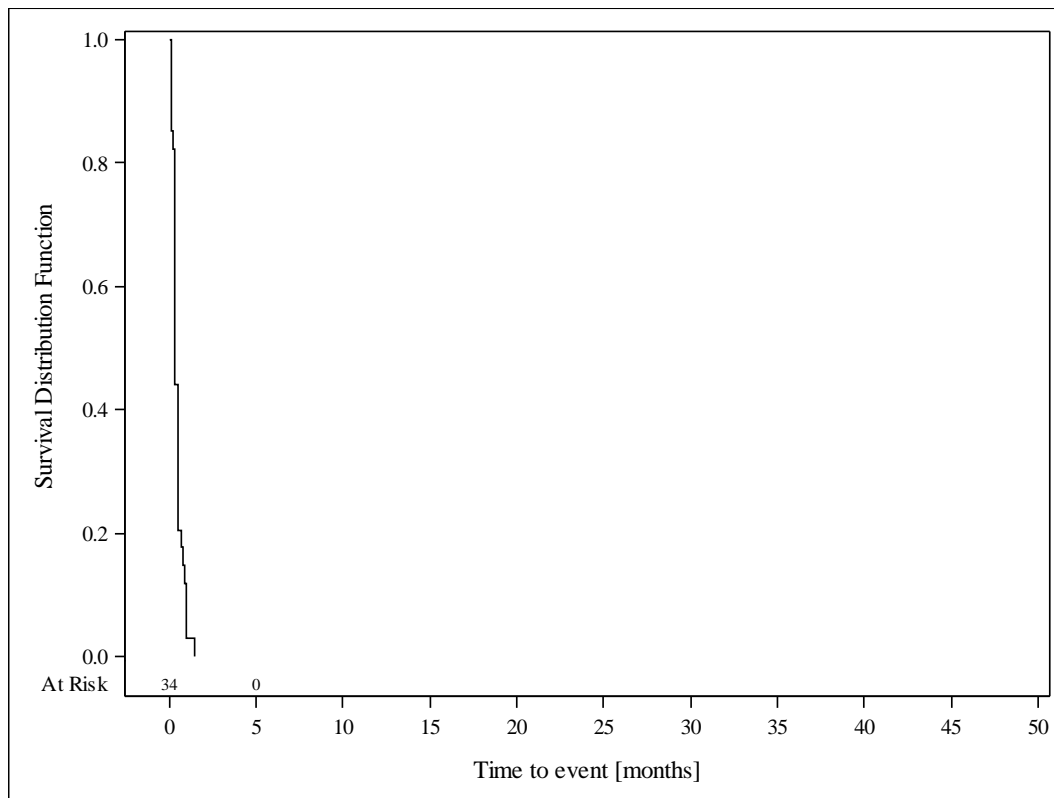


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.2.13.5.1
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Baseline ALC counts: $< 25 \times 10^9/L$
All Treated Subjects

Version: Final

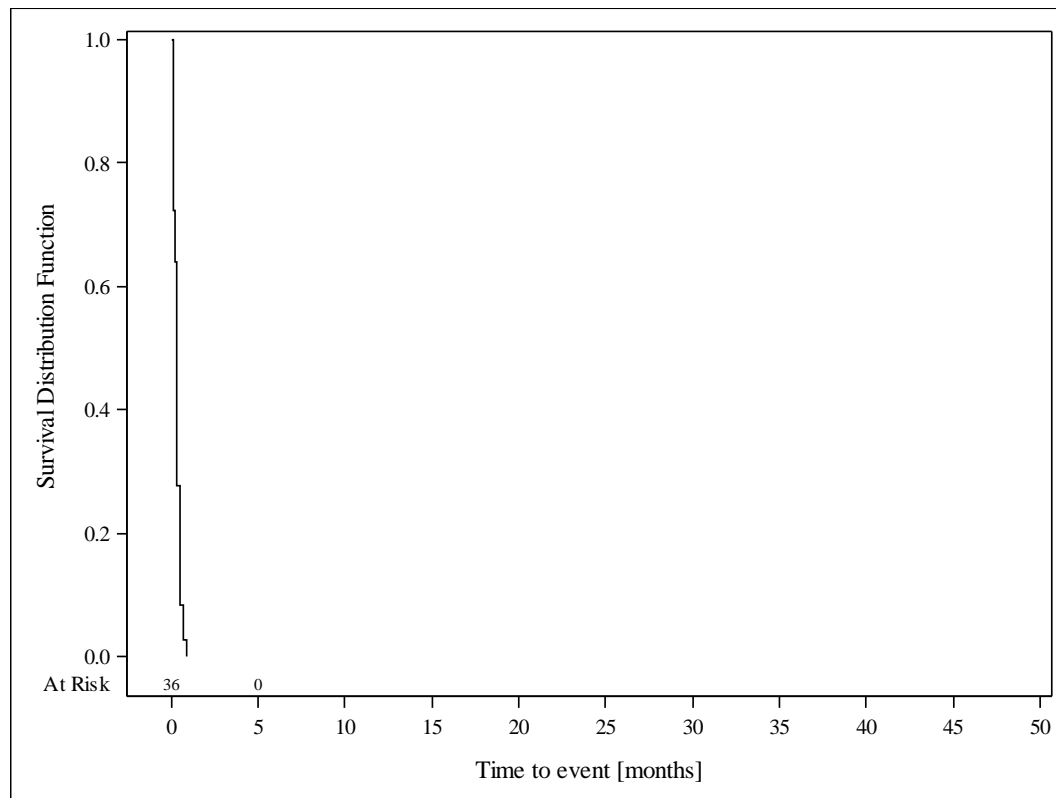


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.2.13.5.2
VENETOCLAX (ABT-199)
STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to 50% Reduction in ALC - Subgroup analysis
Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
All Treated Subjects

Version: Final



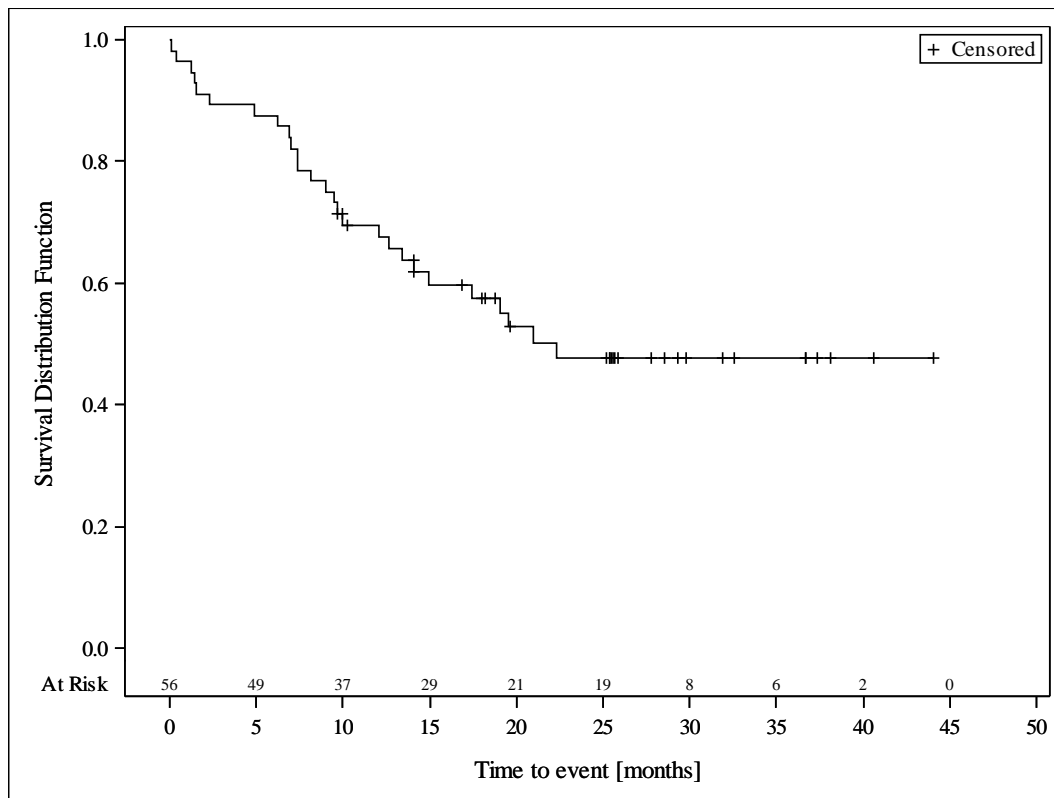
AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

Anhang 4-G 1.5: Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-CLL-Behandlung

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

Table 14.SP3.2.12.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

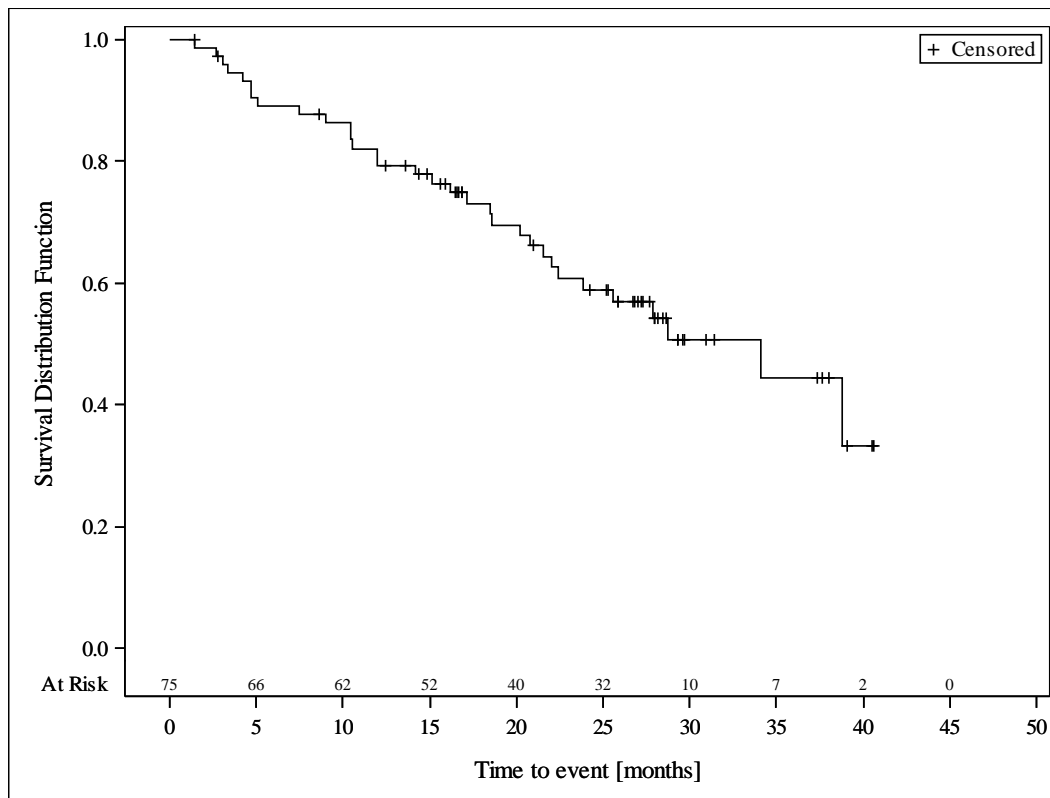


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.12.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

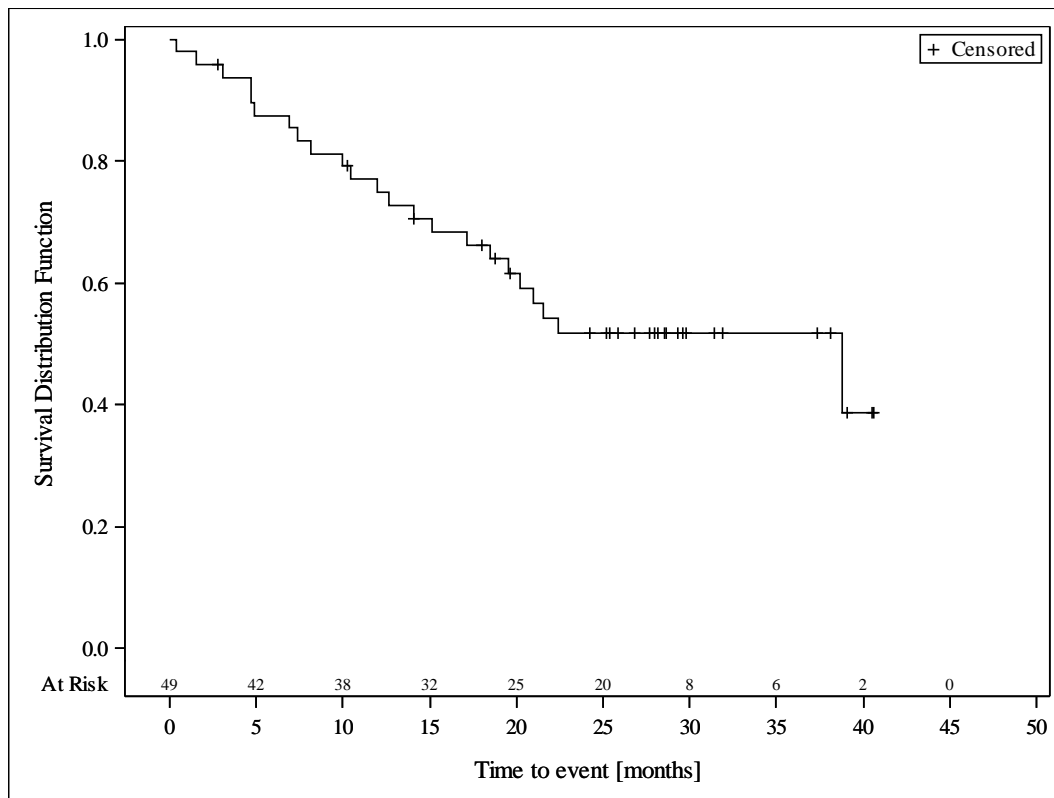


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.12.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

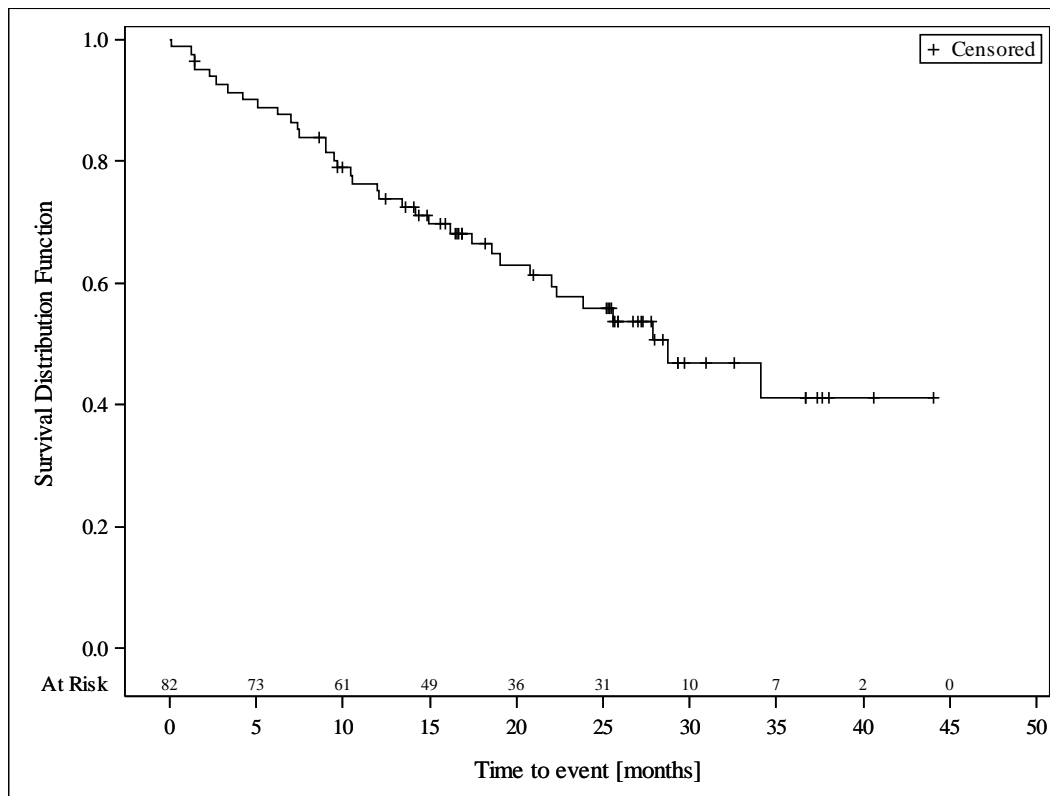


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.12.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

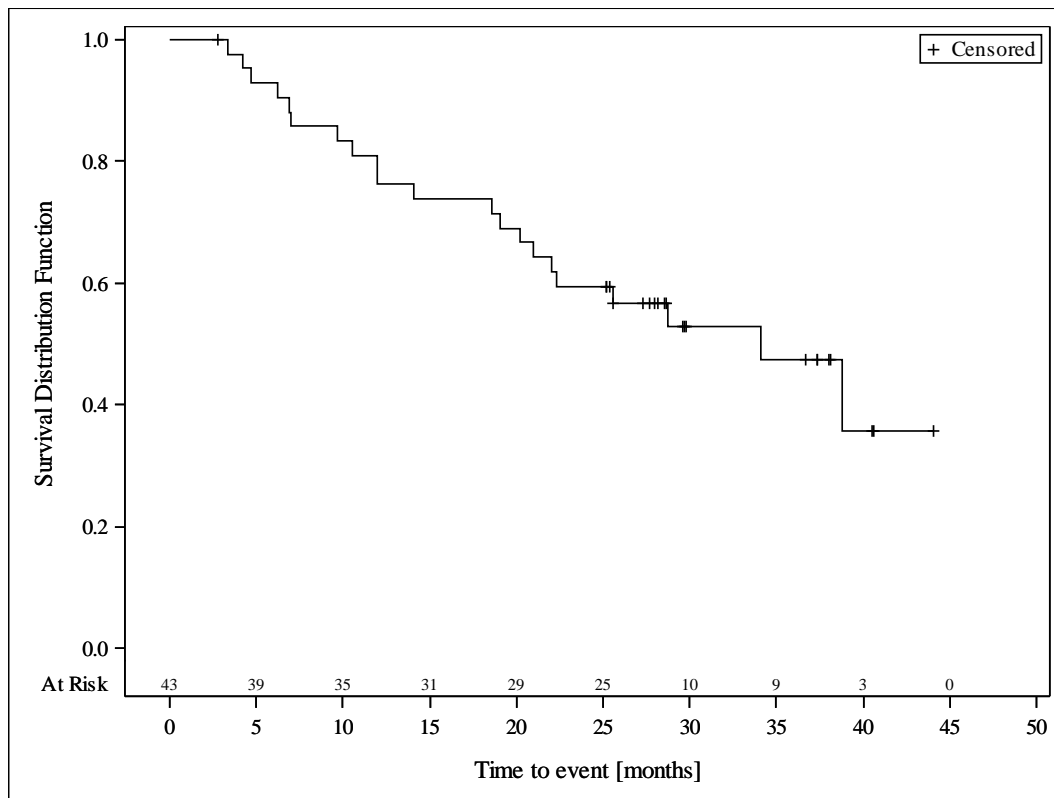


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.12.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

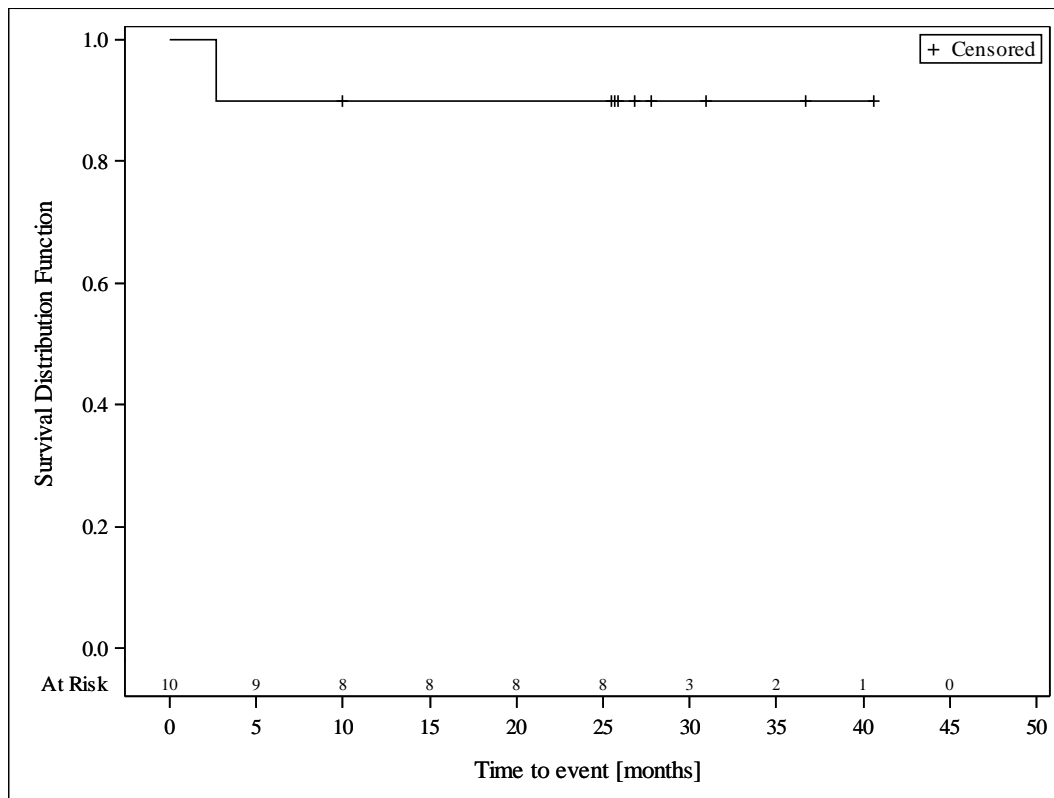


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.12.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

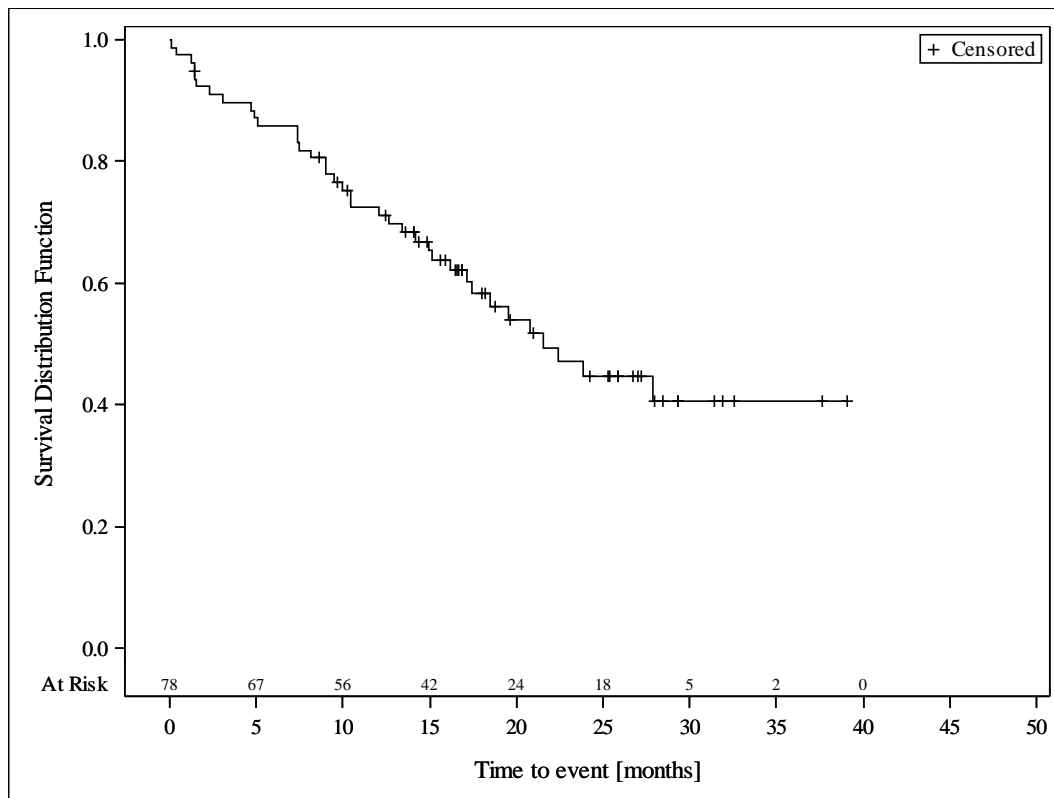


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.12.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

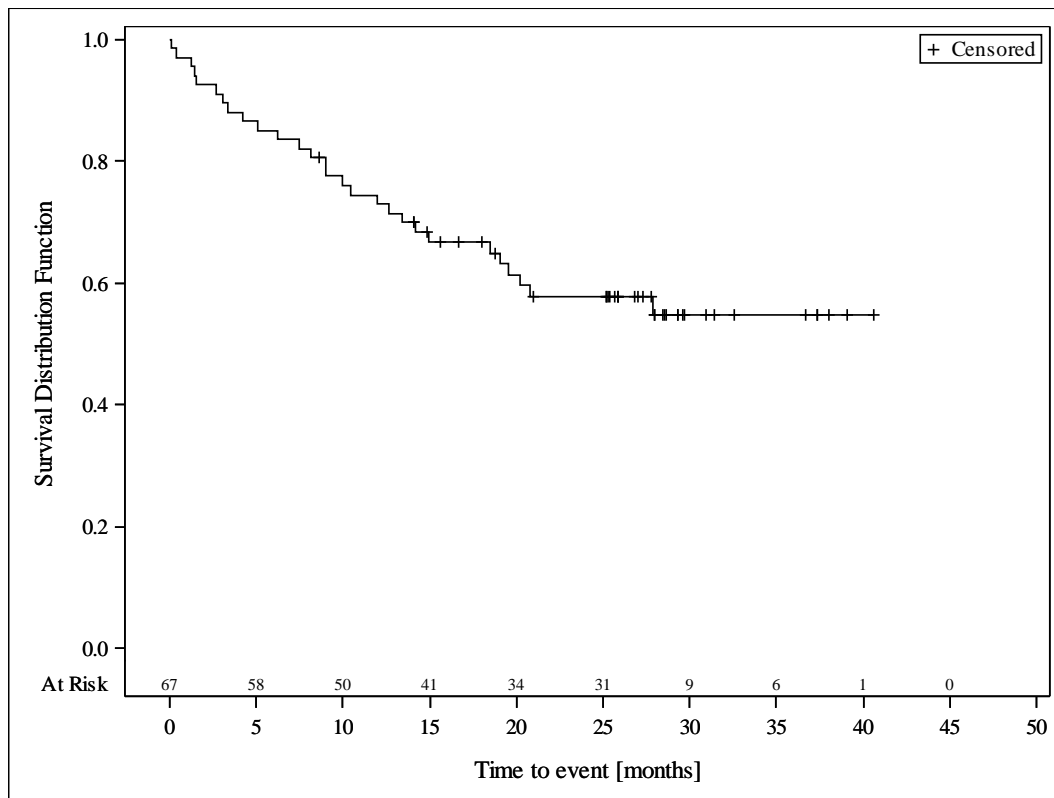


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.12.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

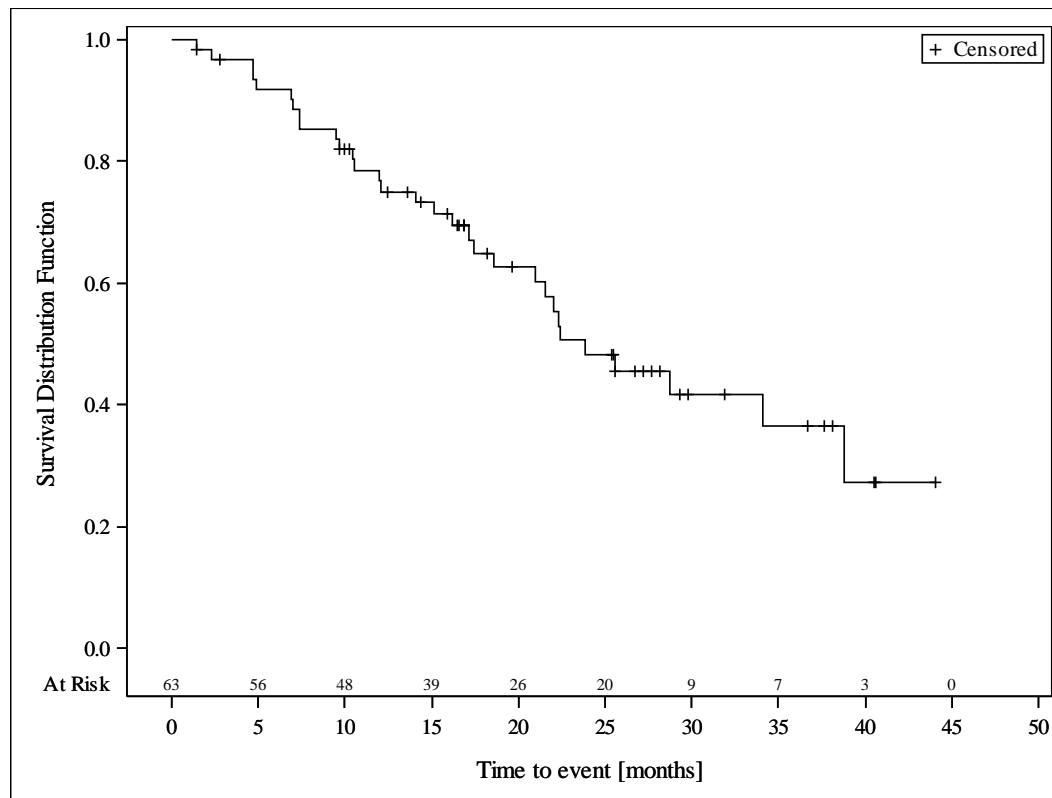


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.12.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

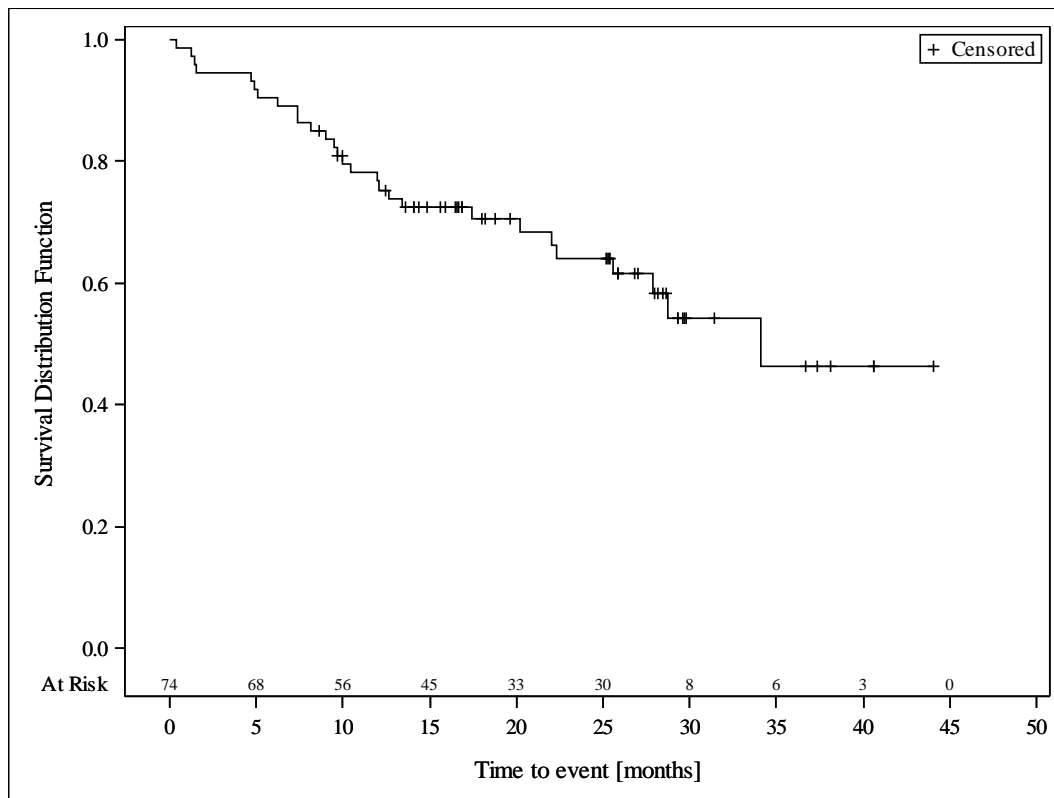


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.12.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

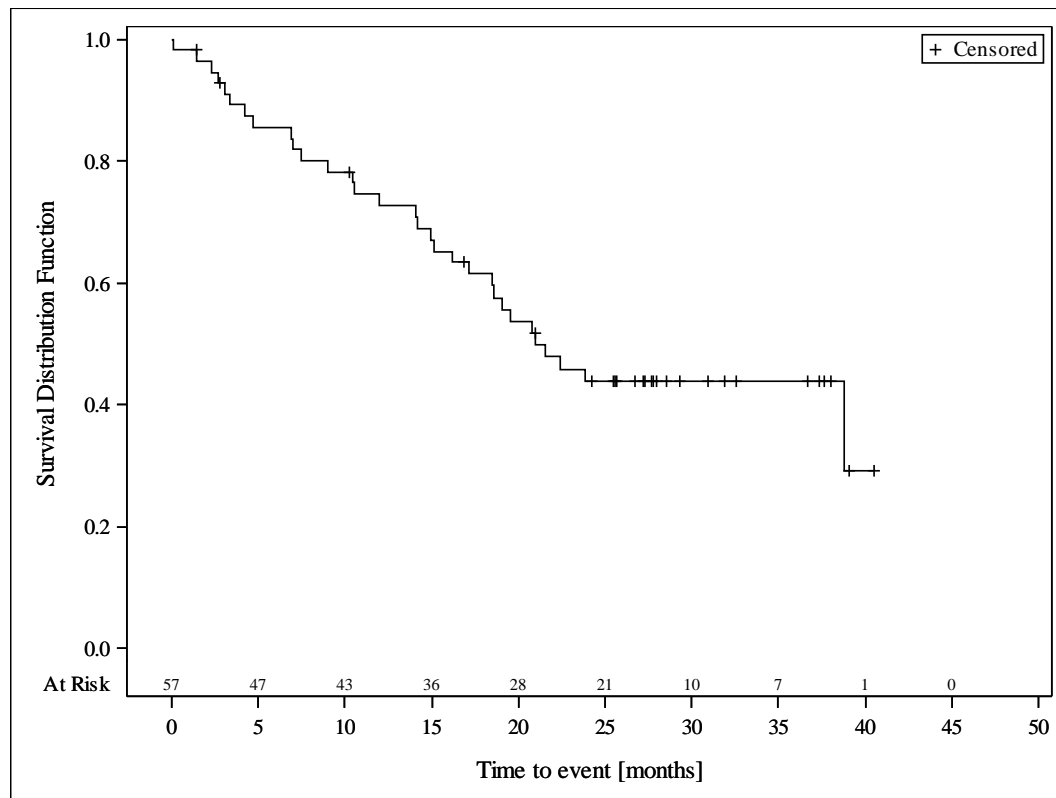


AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.2.12.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Event Summary for Time to next anti CLL treatment - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final



AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

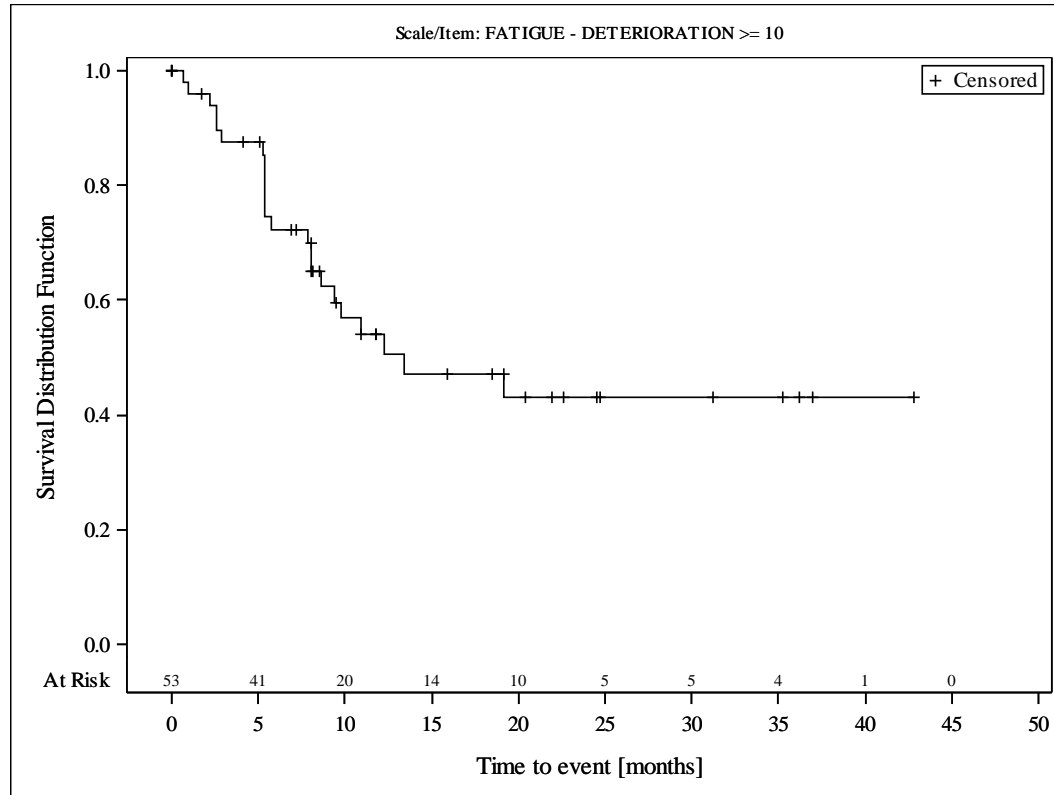
Anhang 4-G 1.6: Endpunkt Symptomatik

Anhang 4-G 1.6.1: EORTC QLQ-C30

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

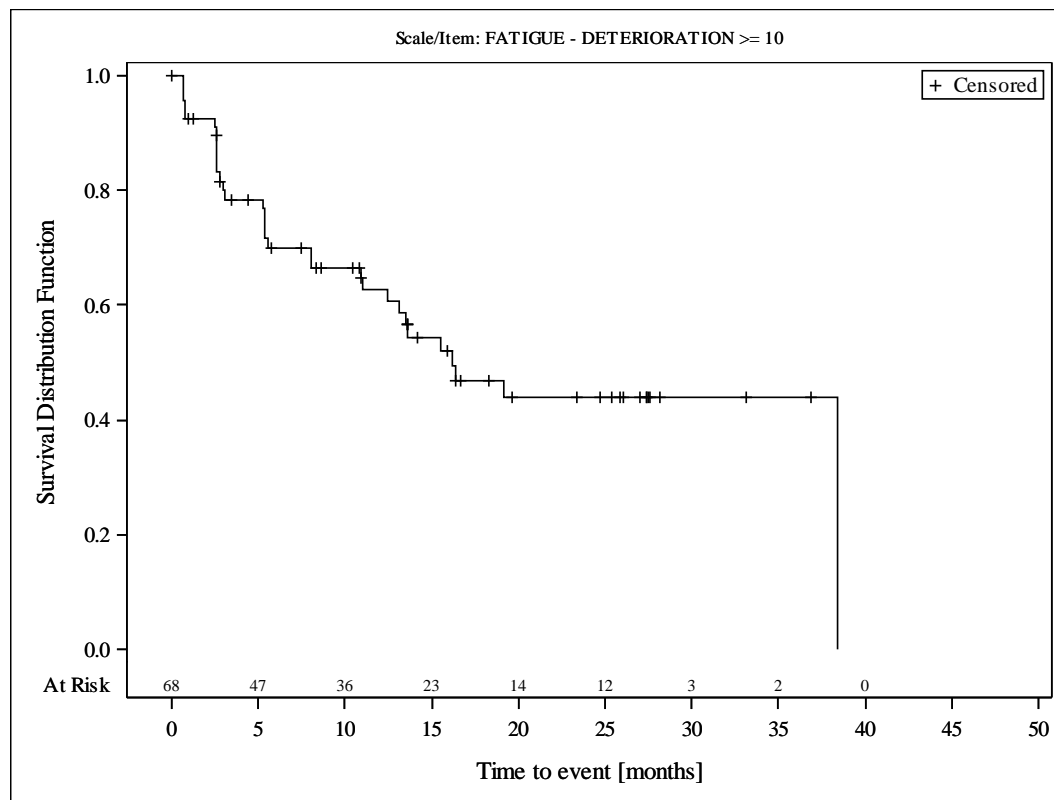


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

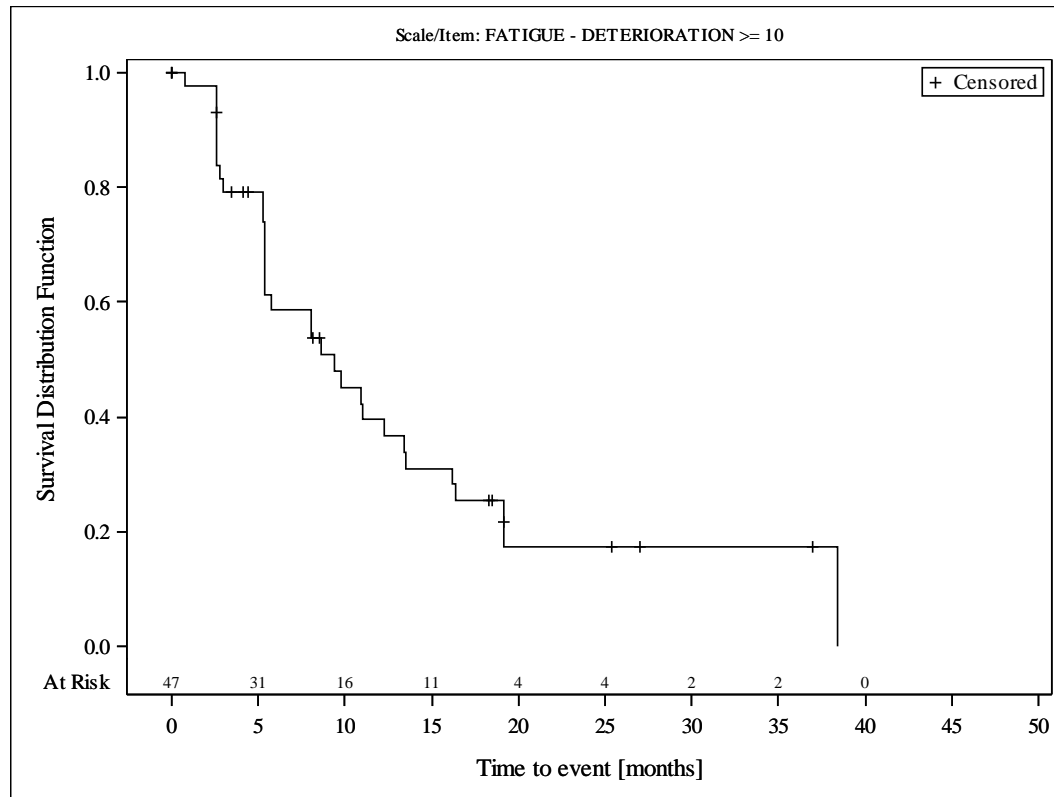


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

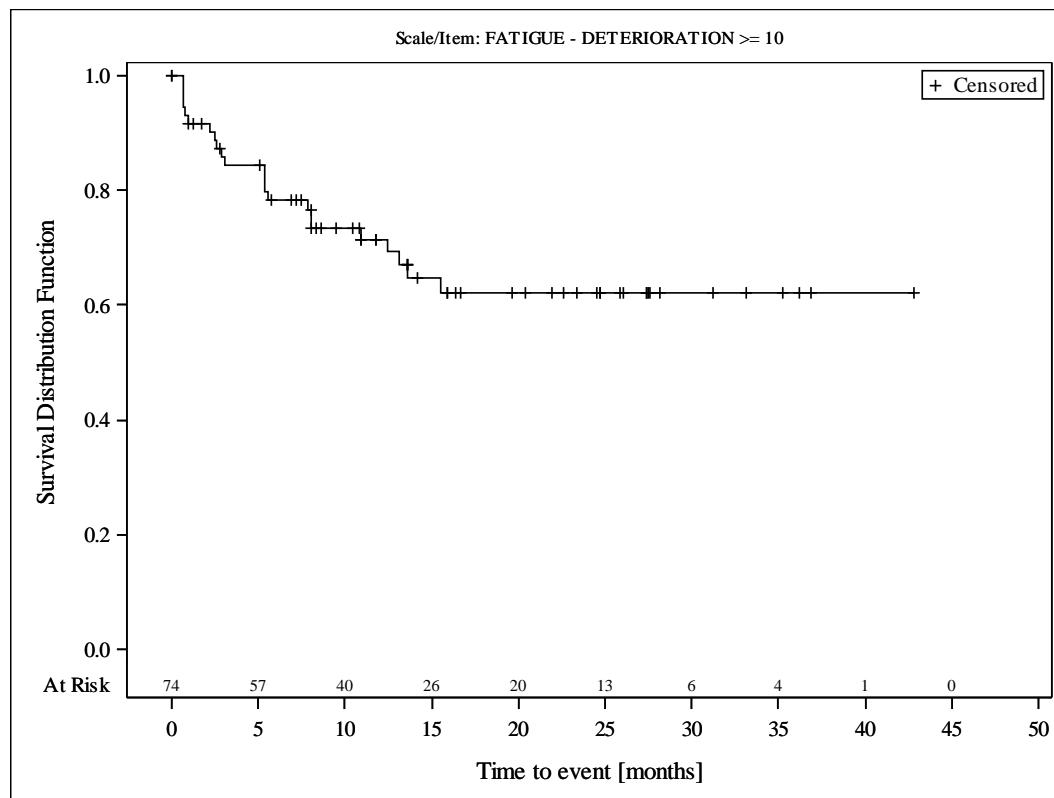


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

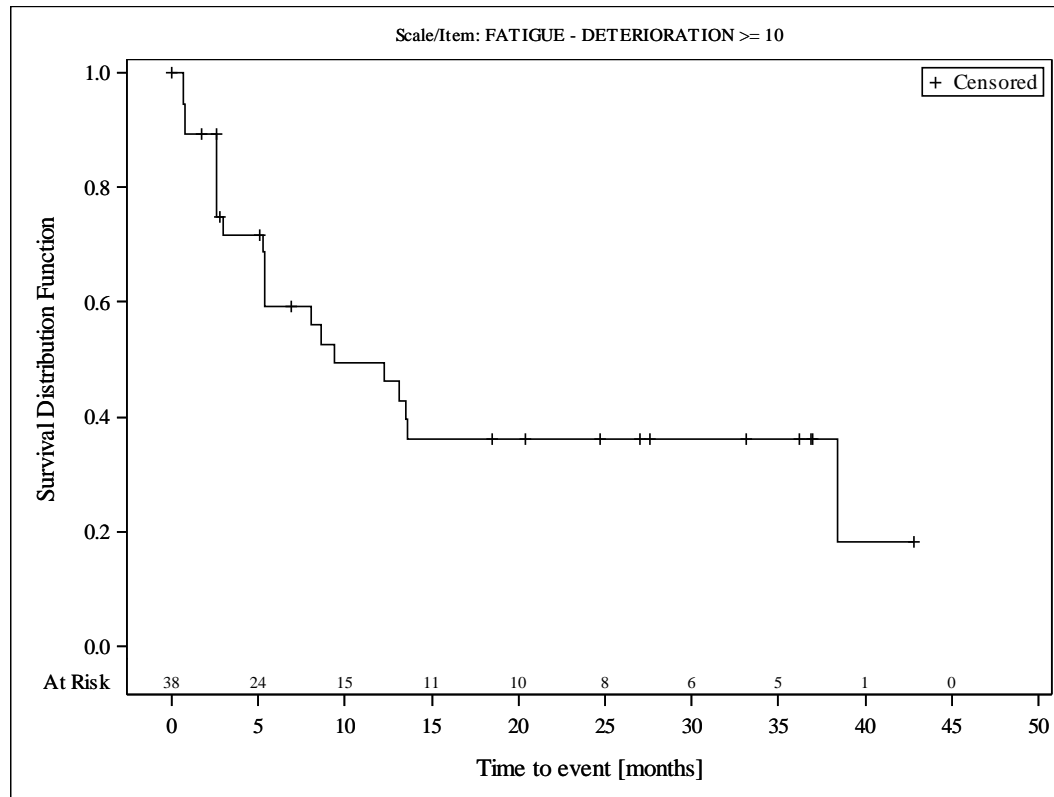


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

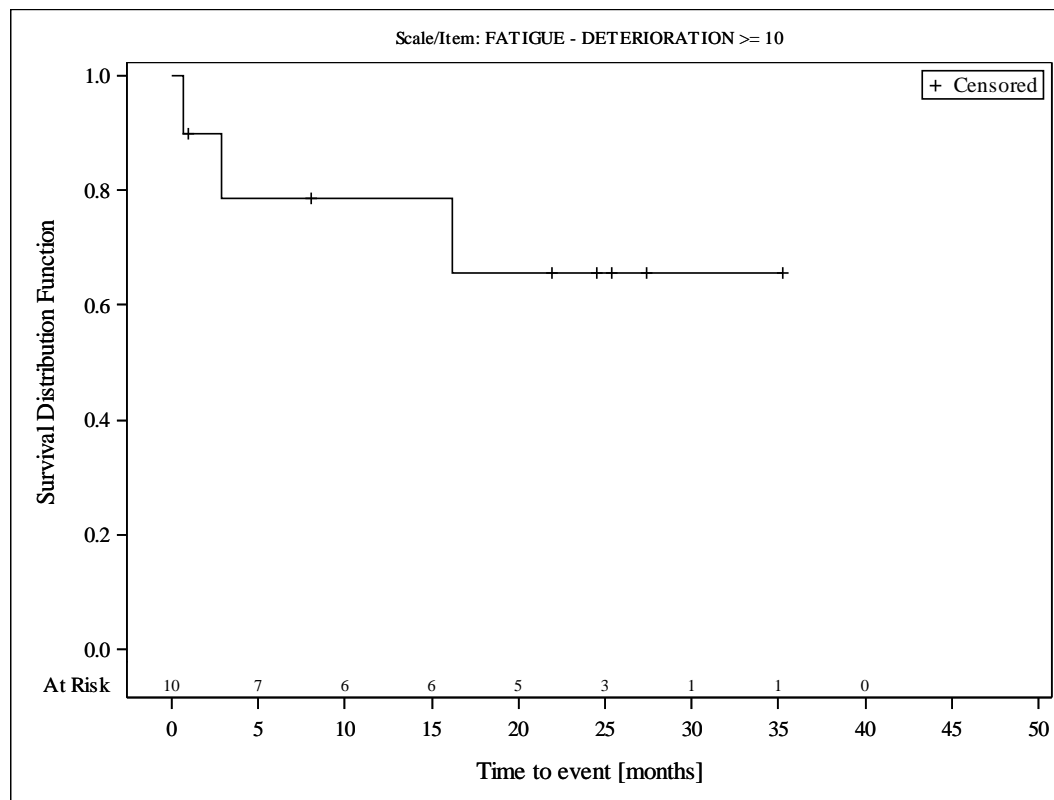


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

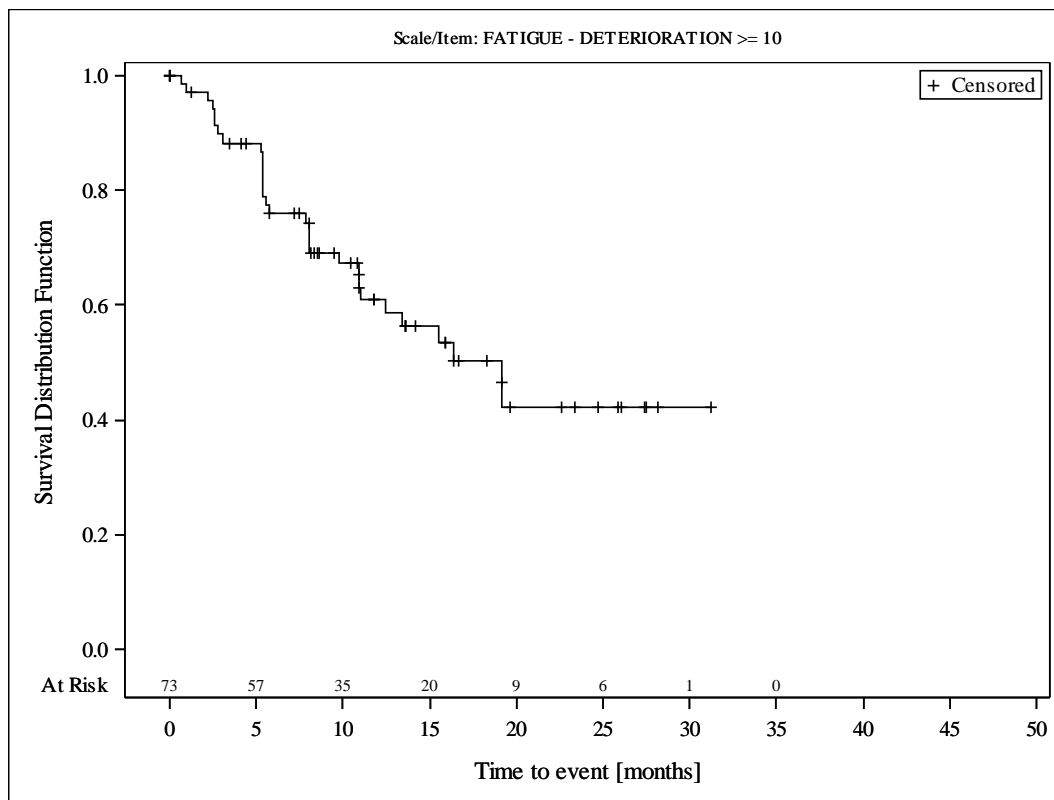


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

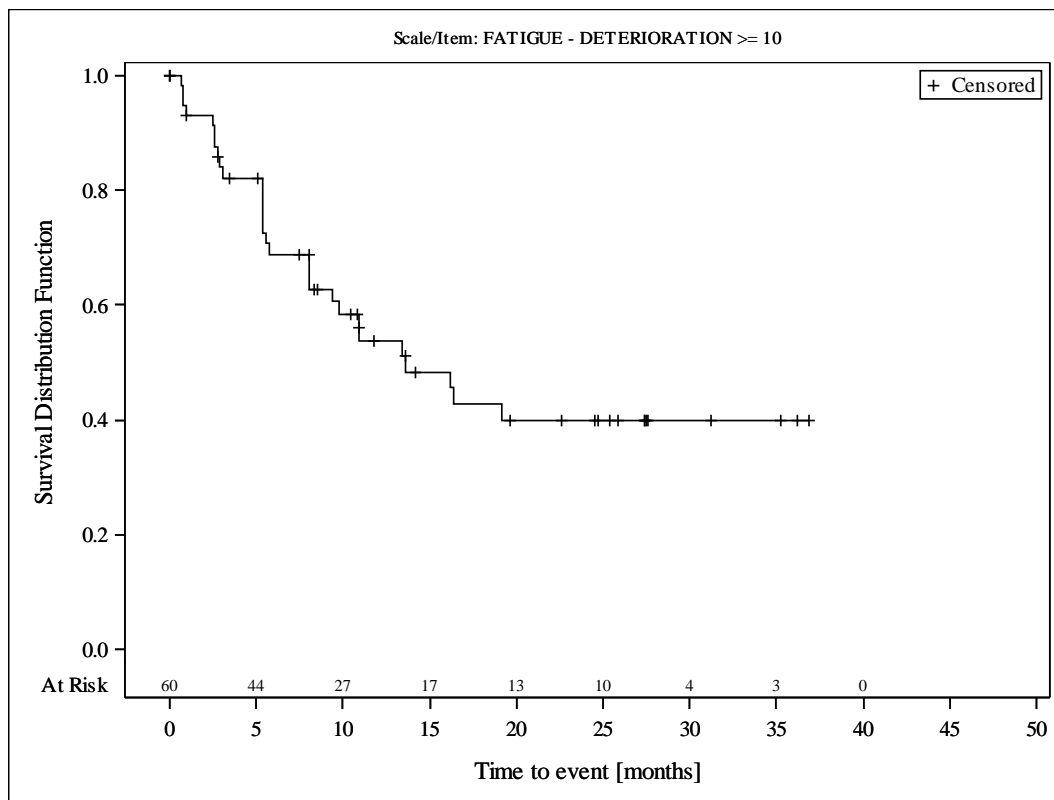


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

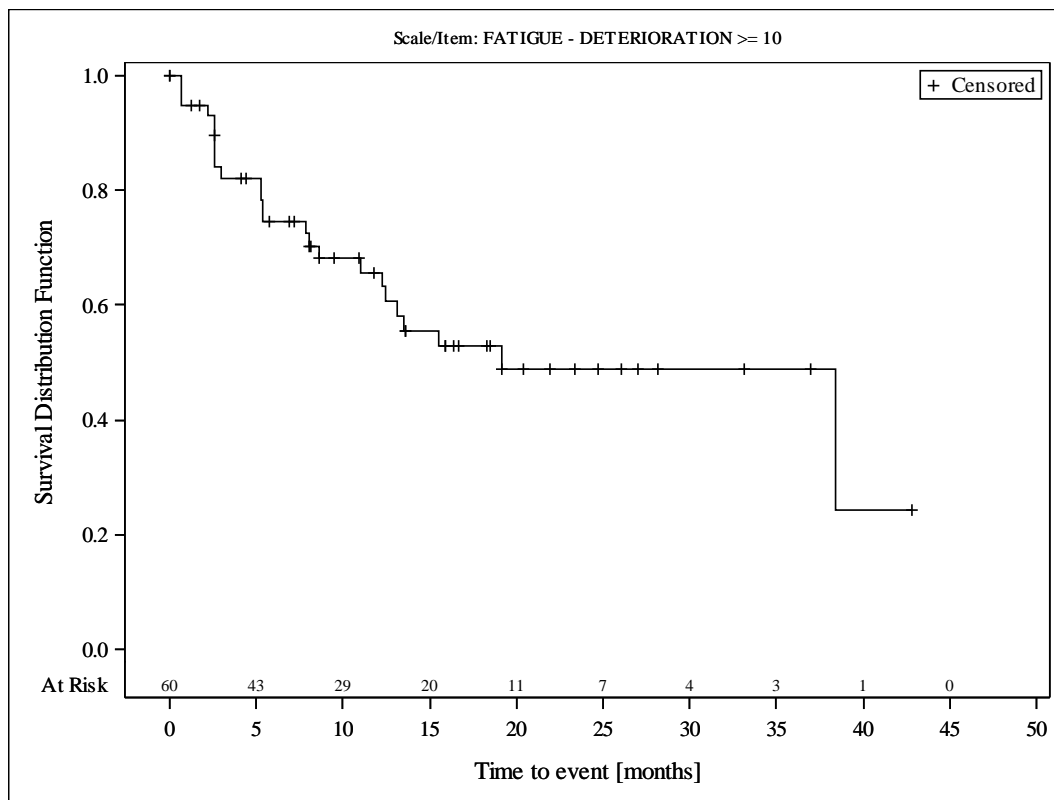


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

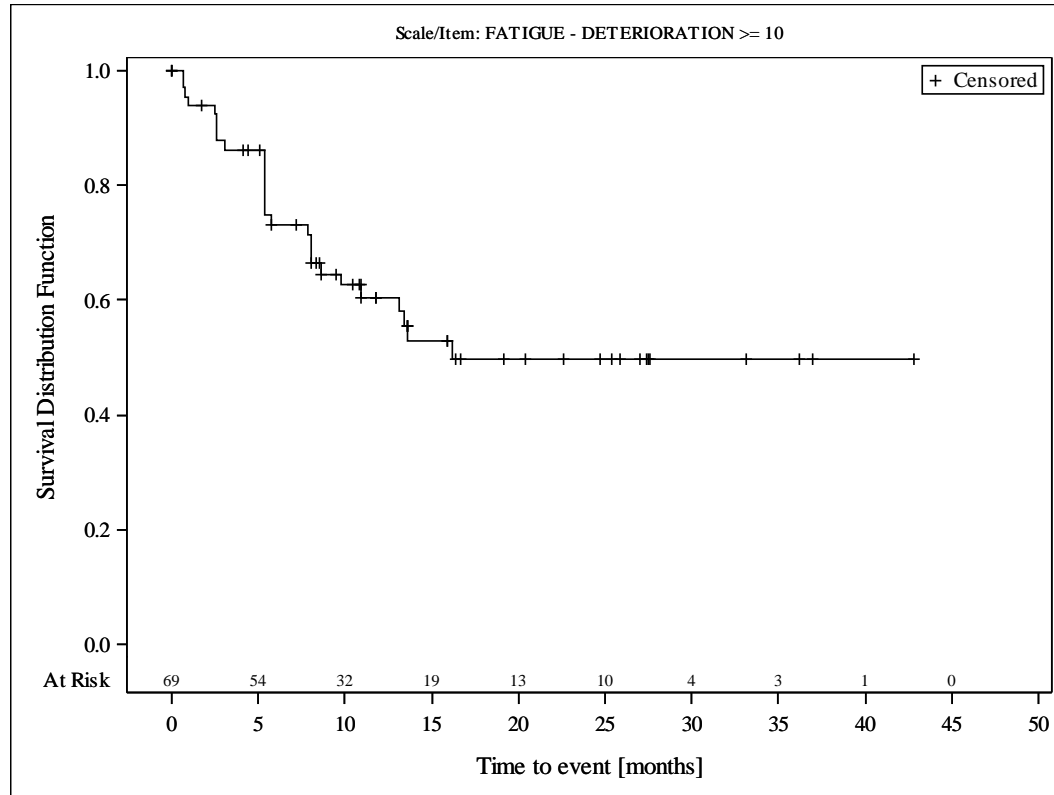


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

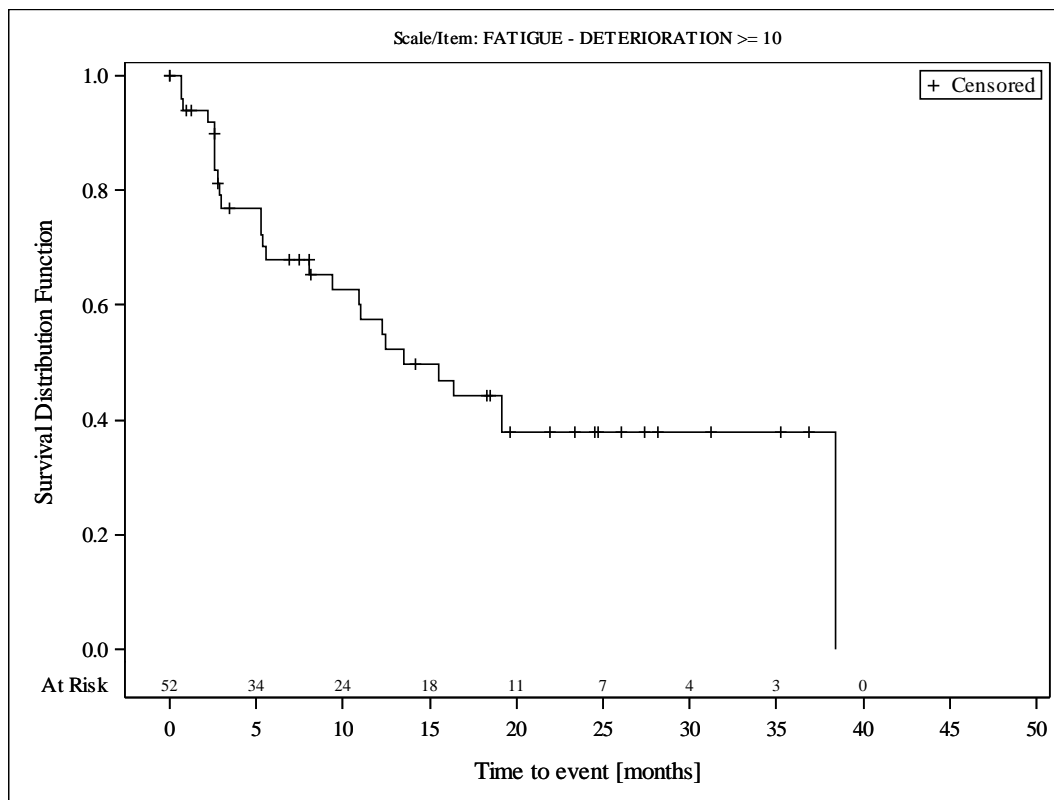


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

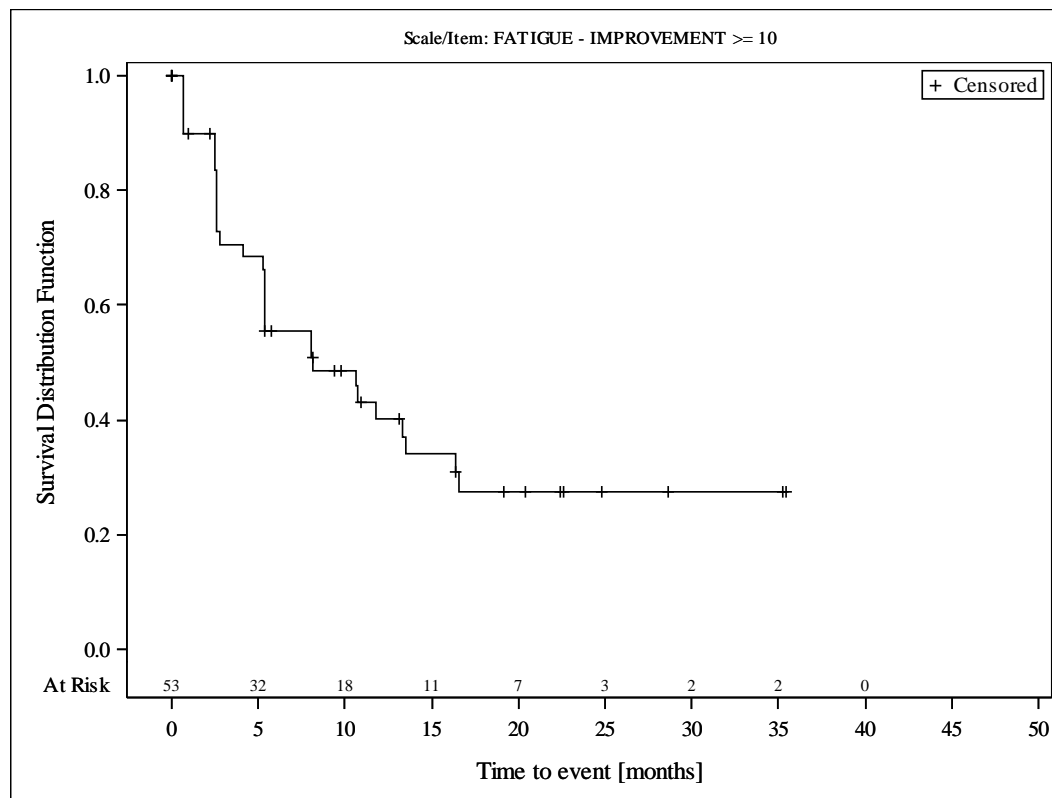


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

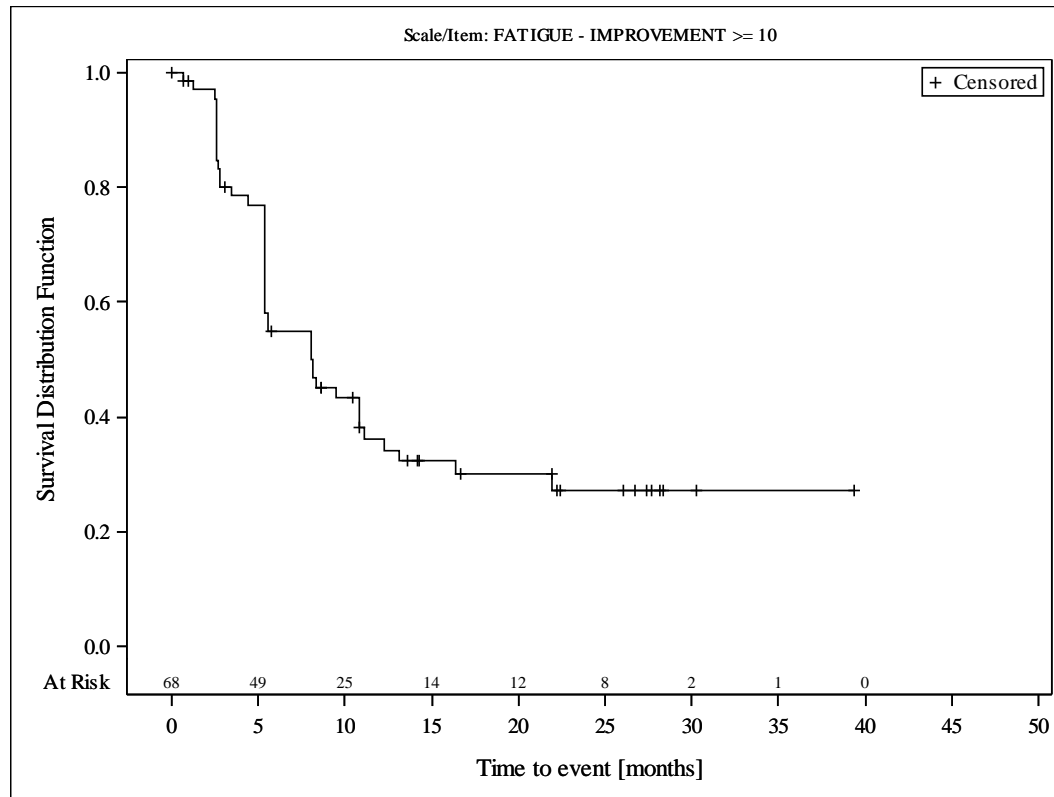


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

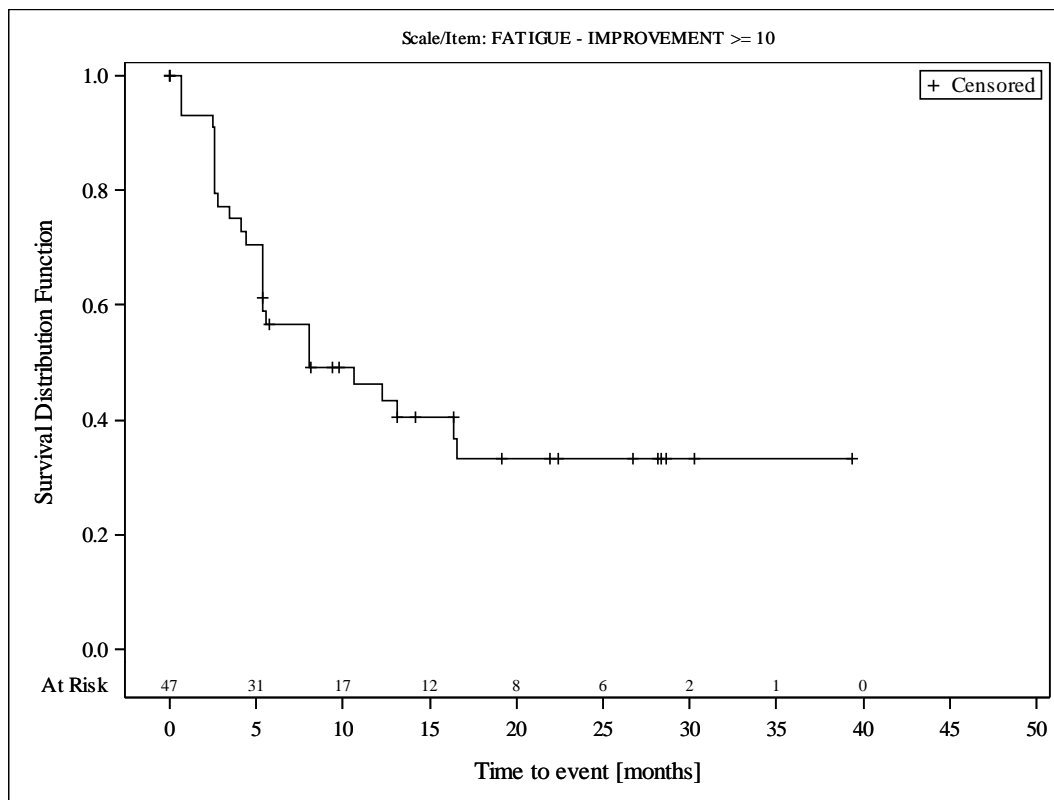


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

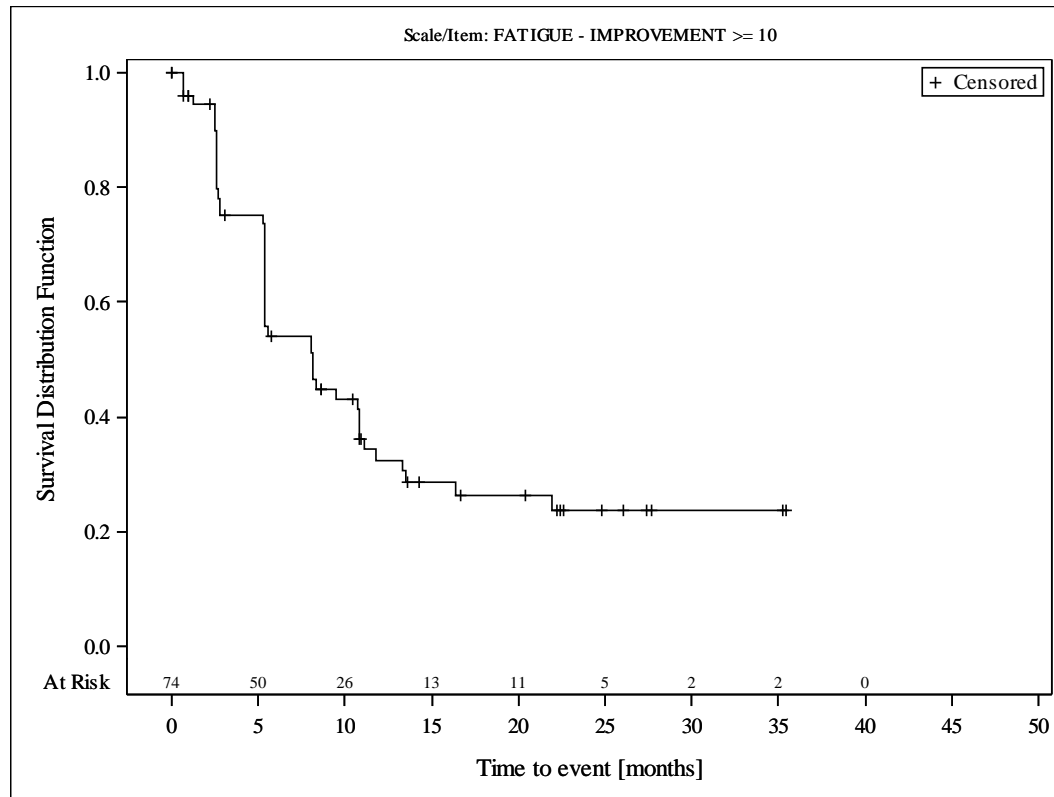


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

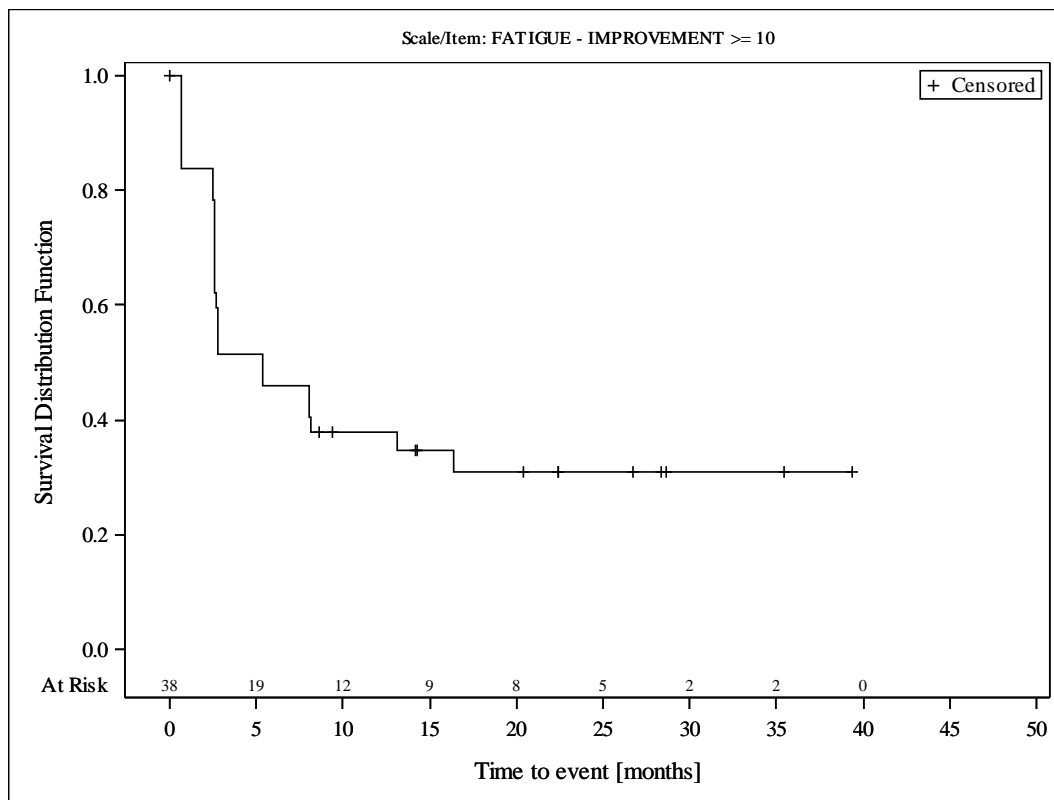


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

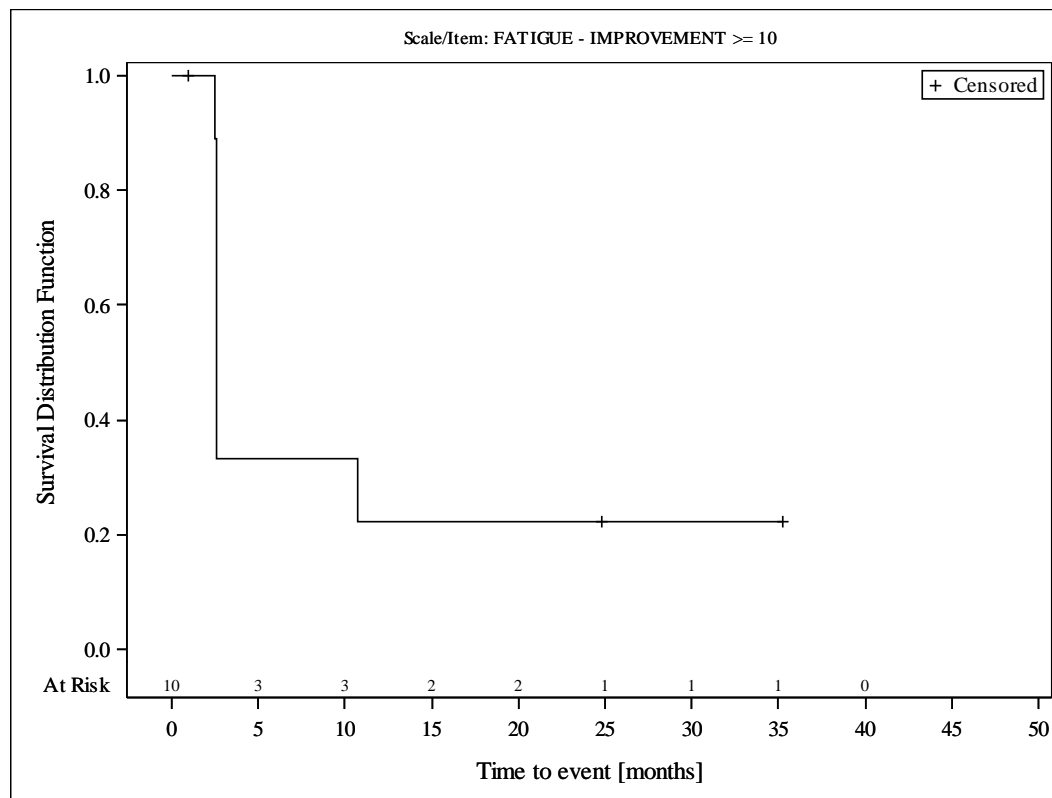


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

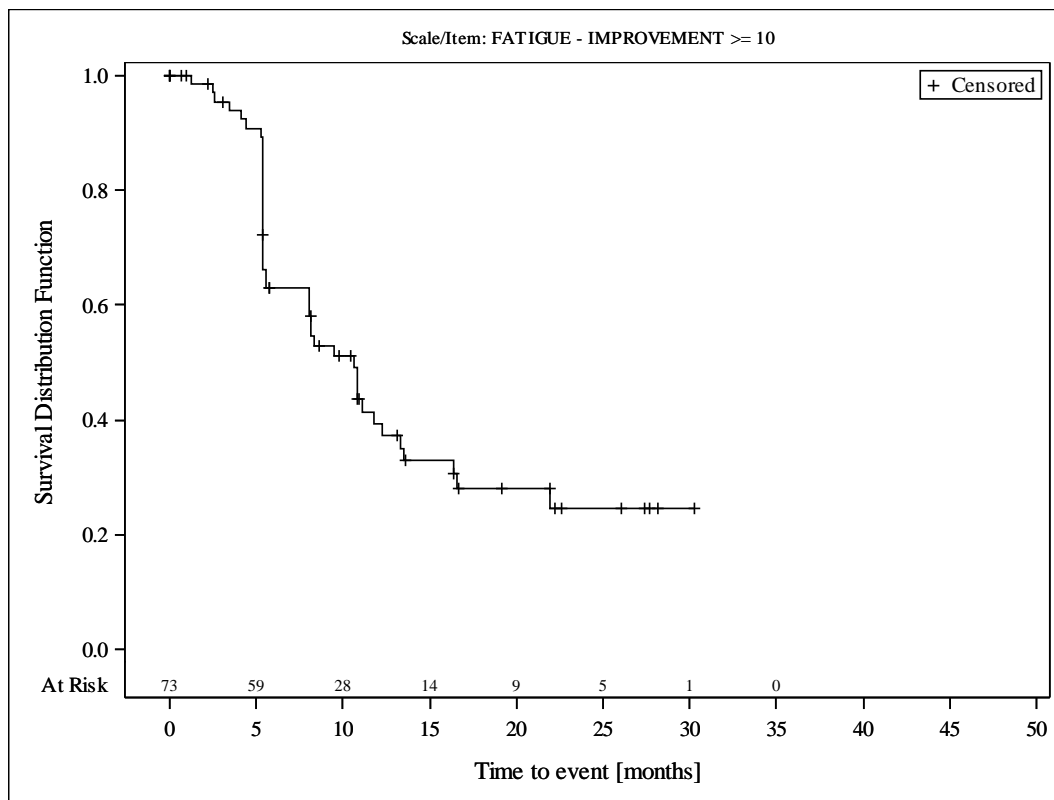


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

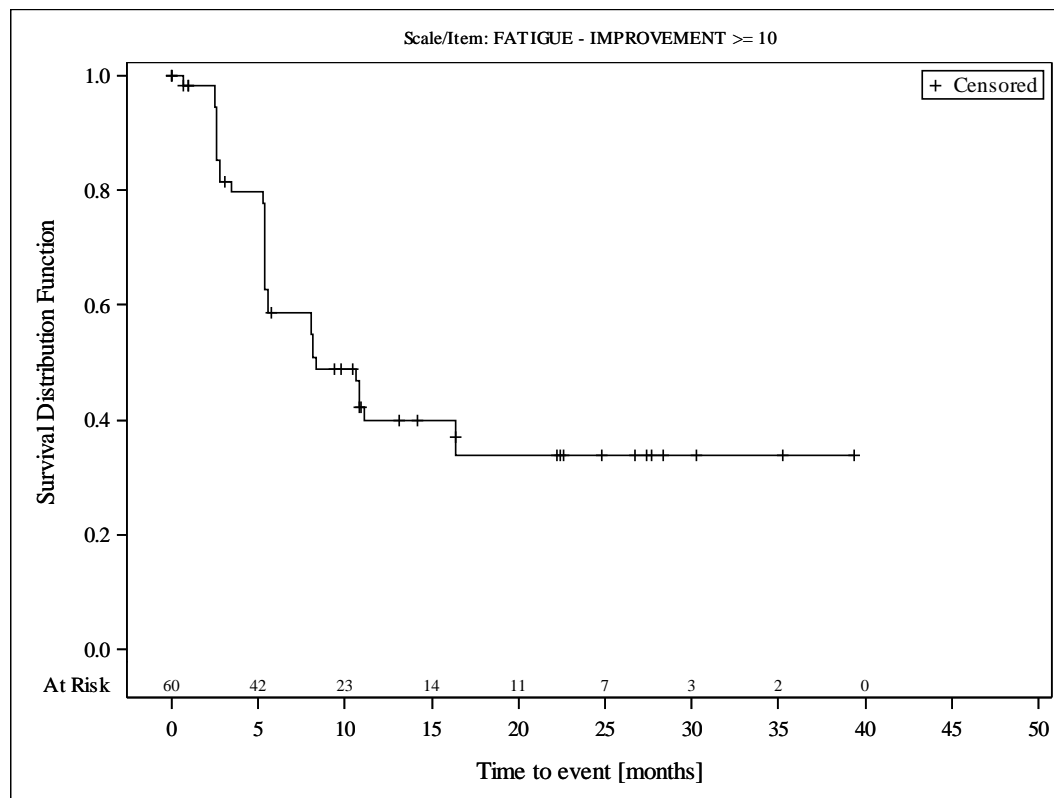


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

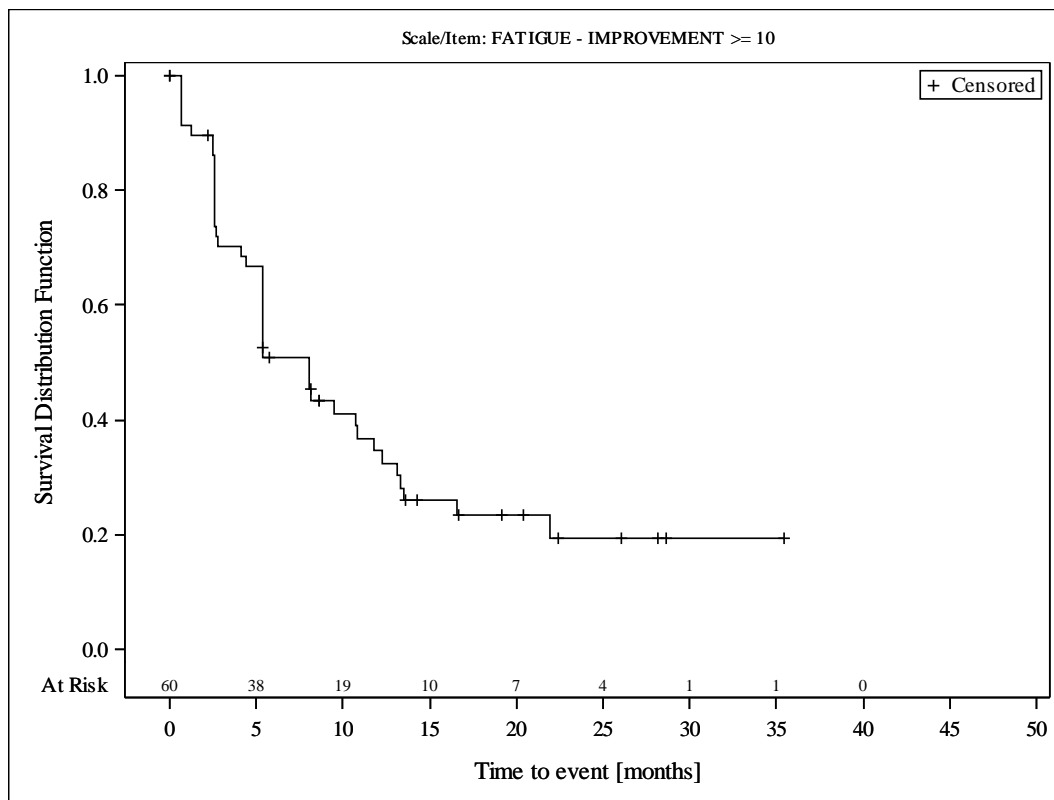


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

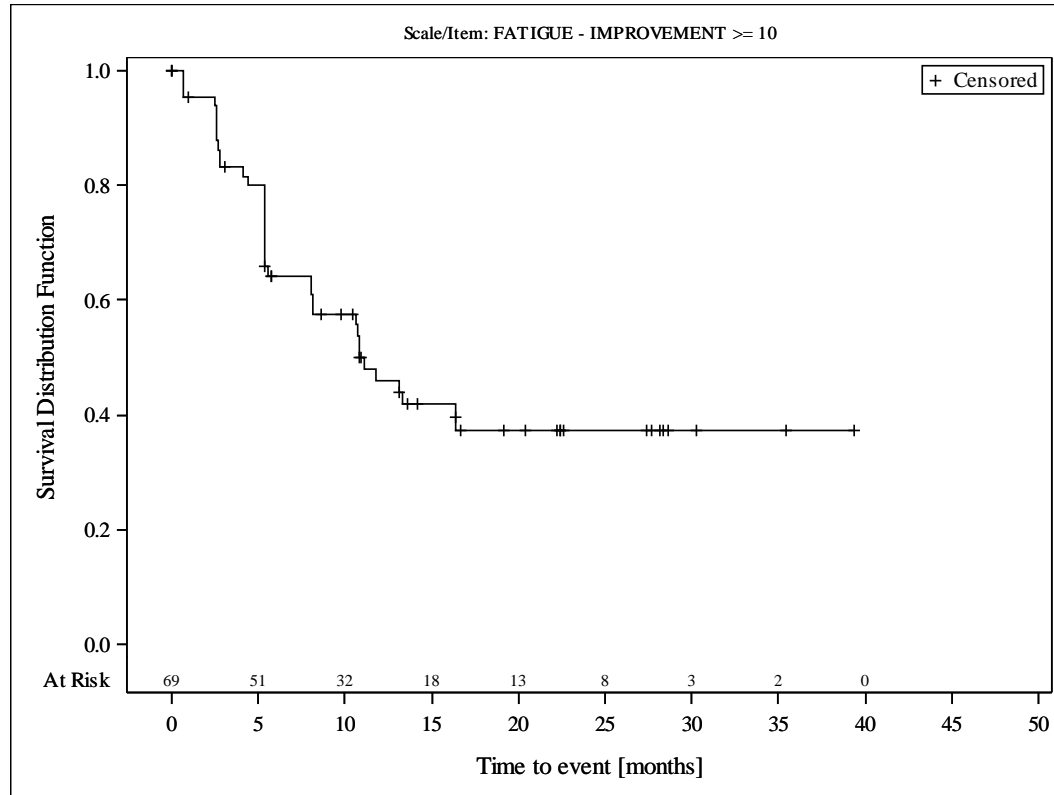


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

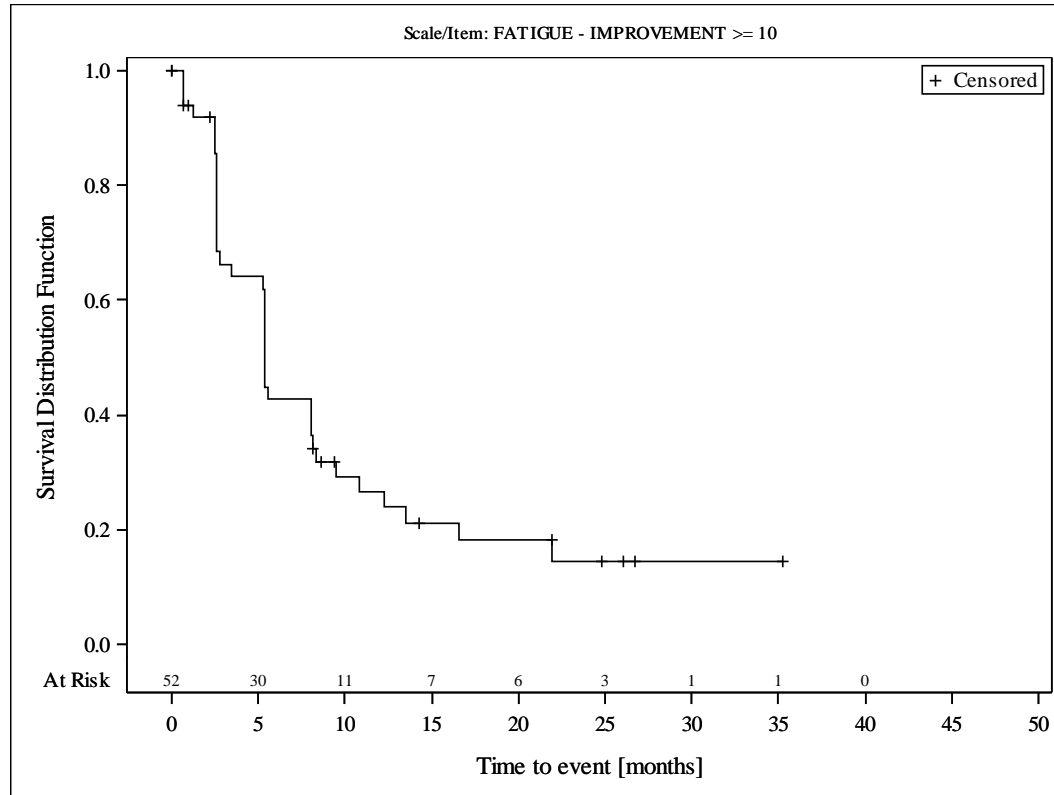


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

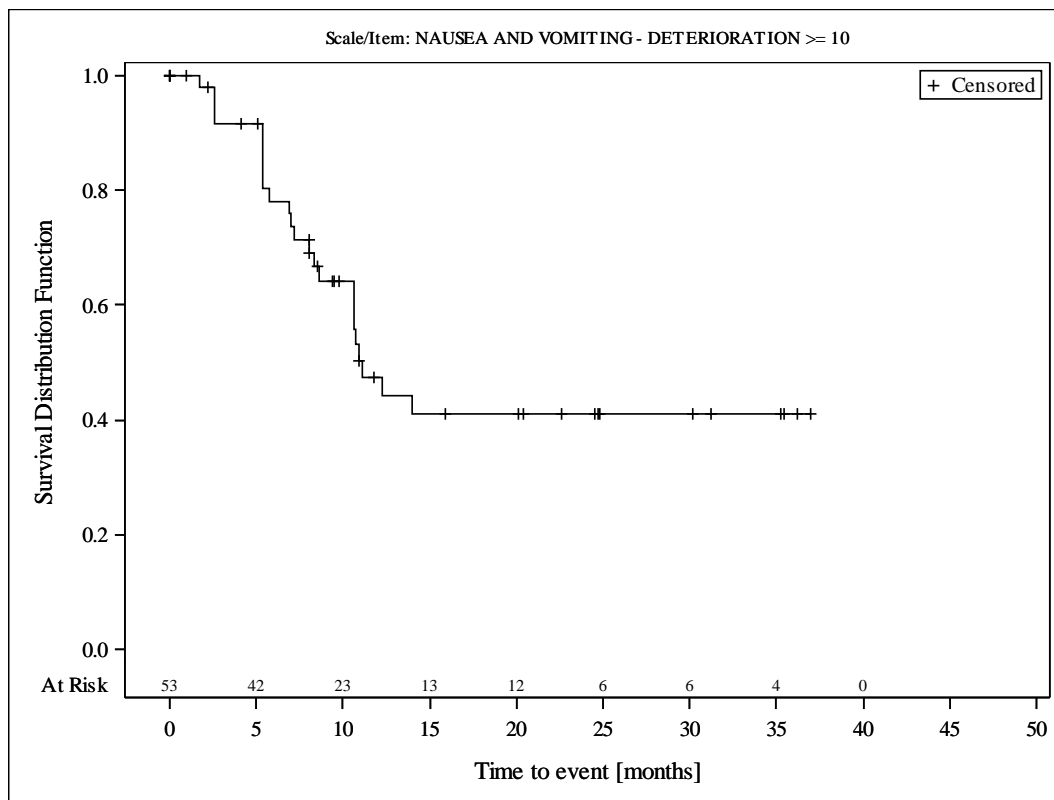


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

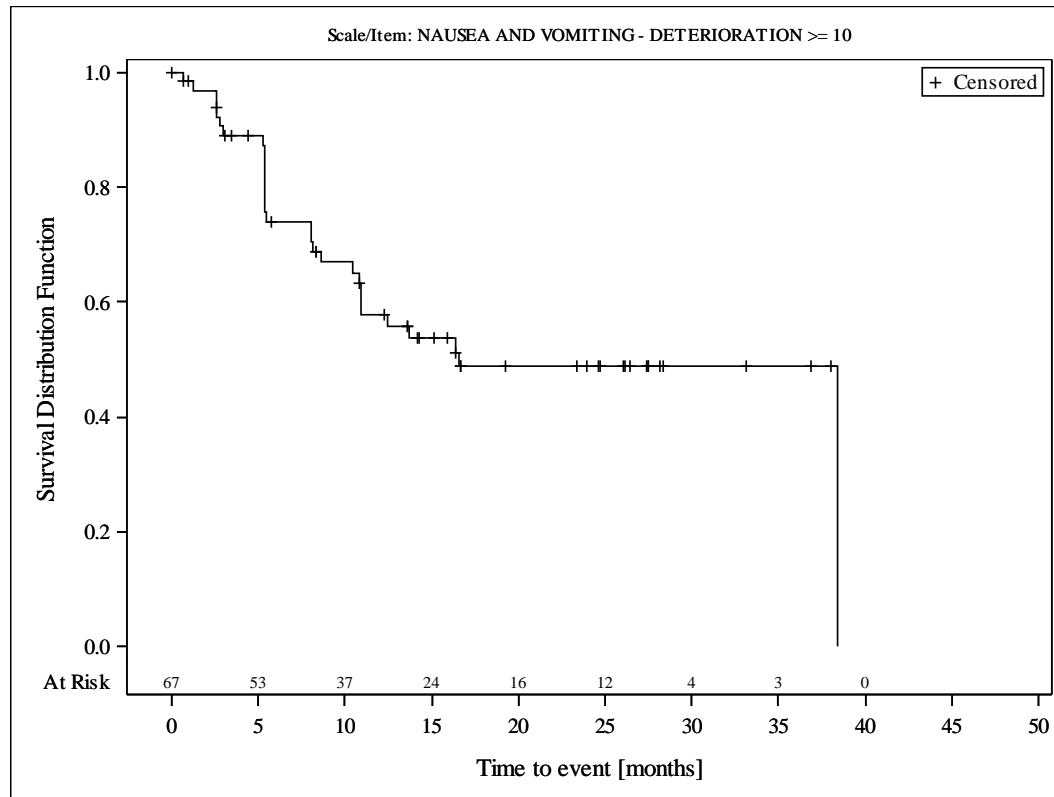


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

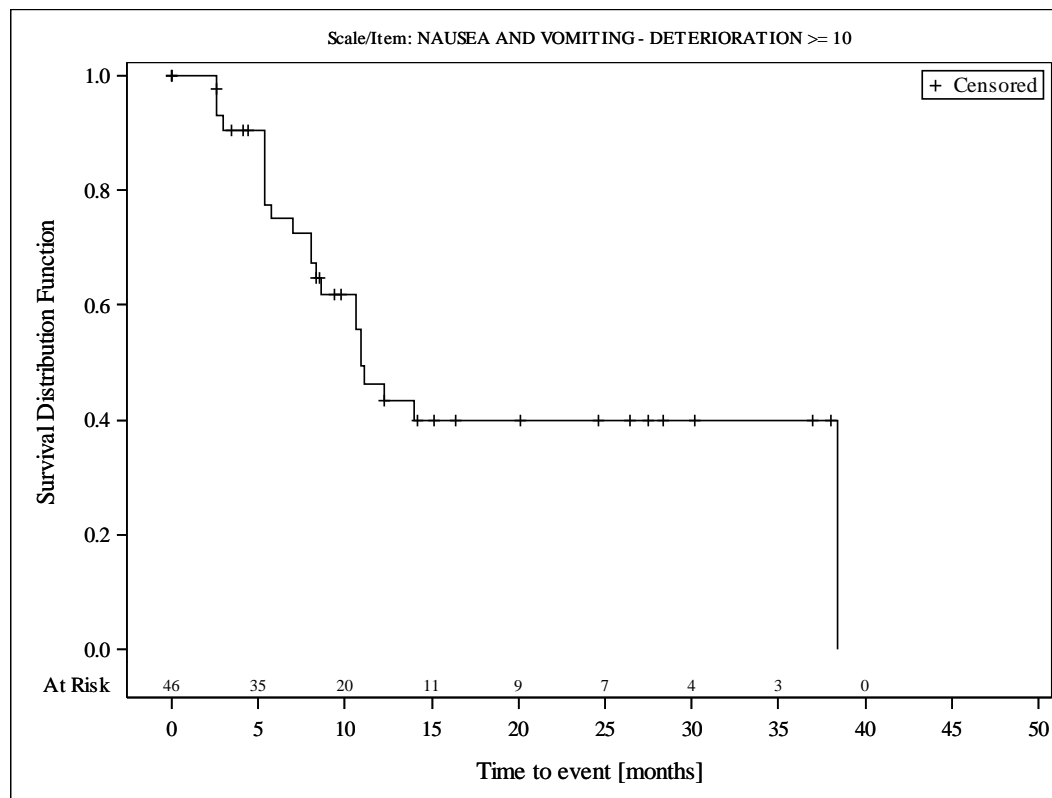


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

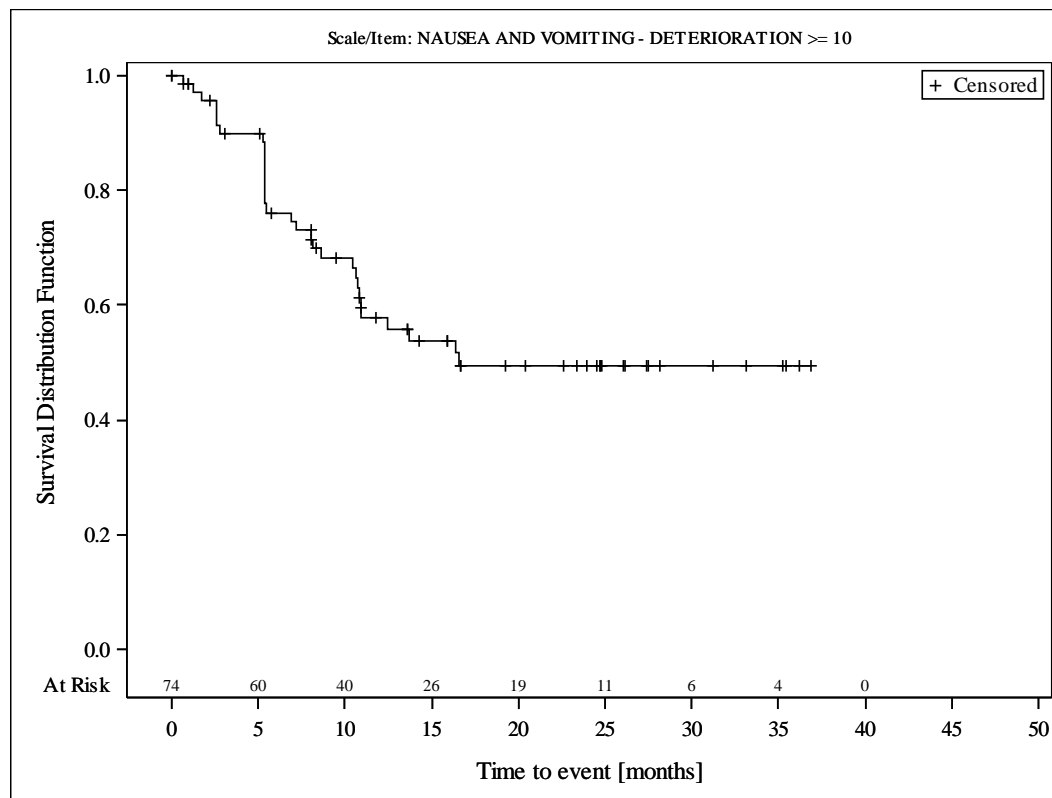


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

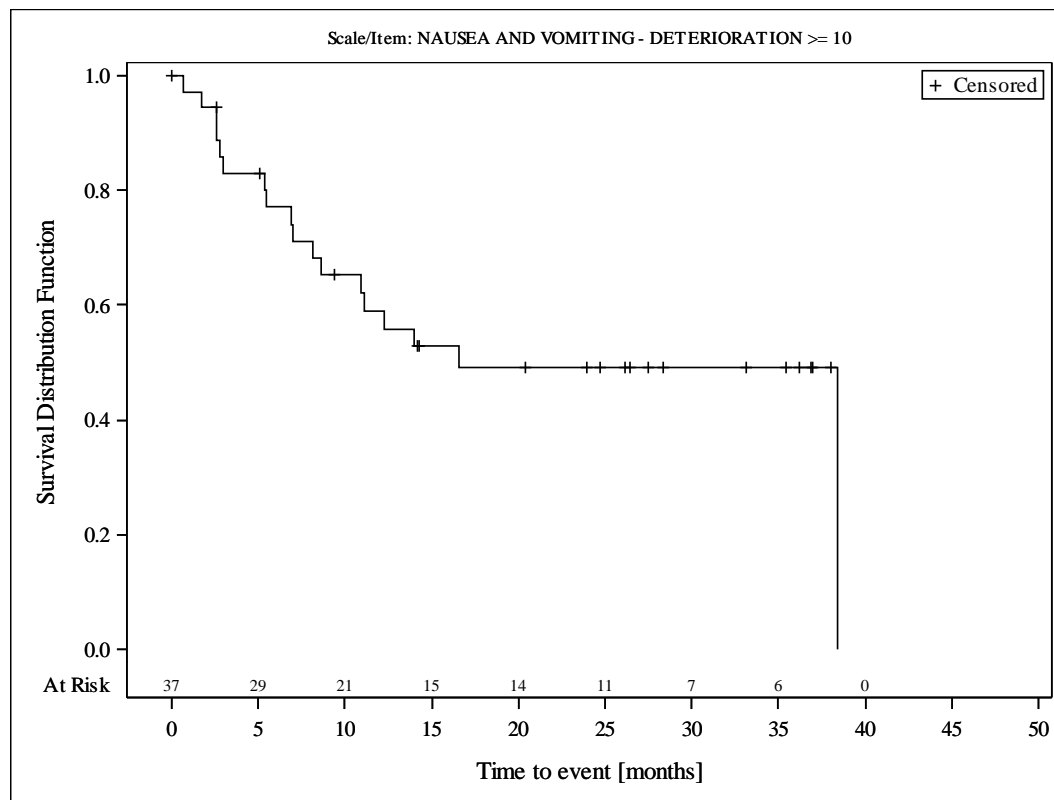


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

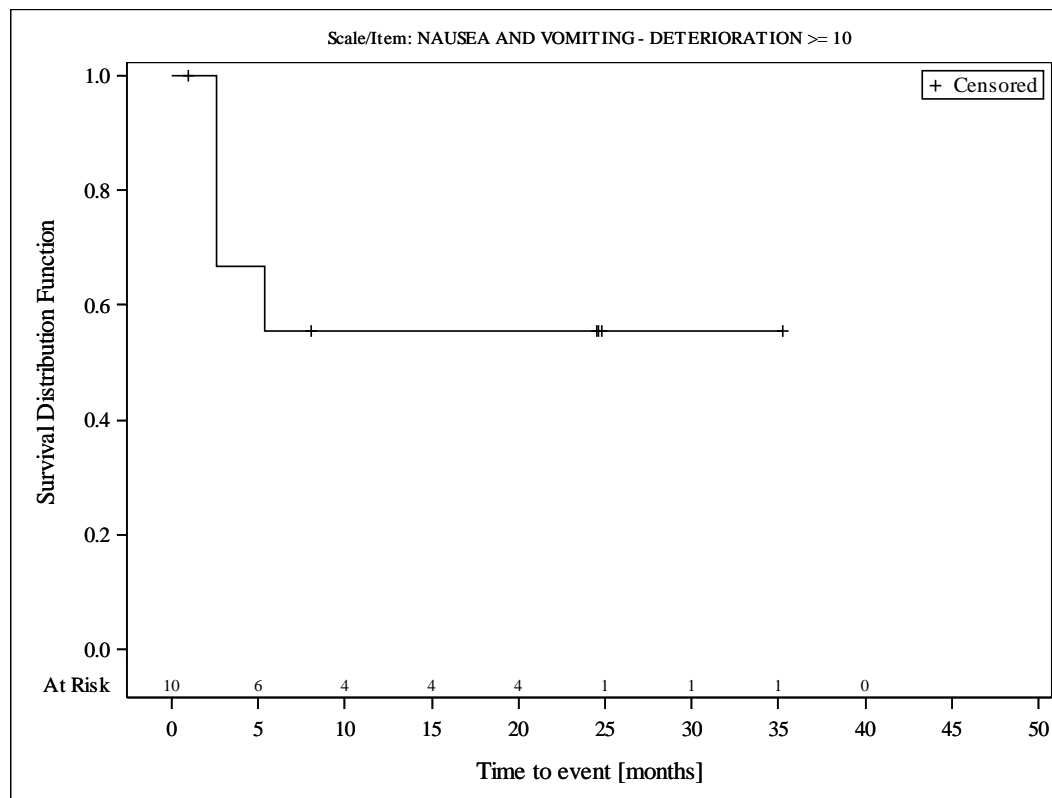


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

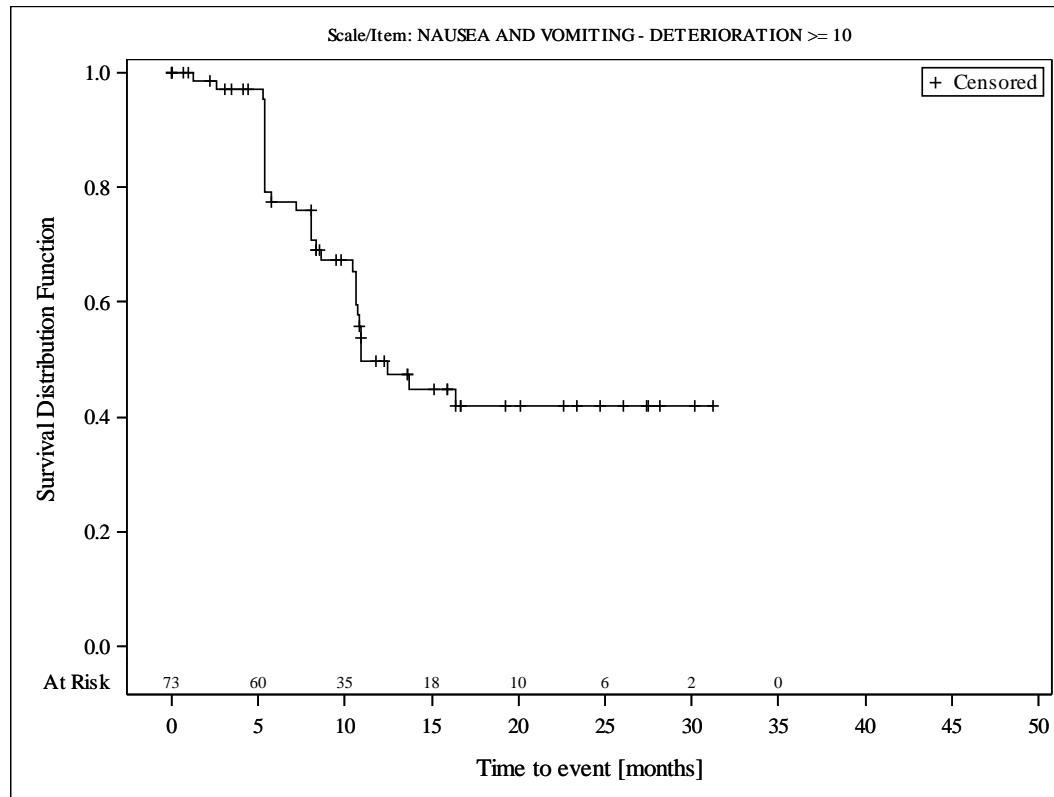


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

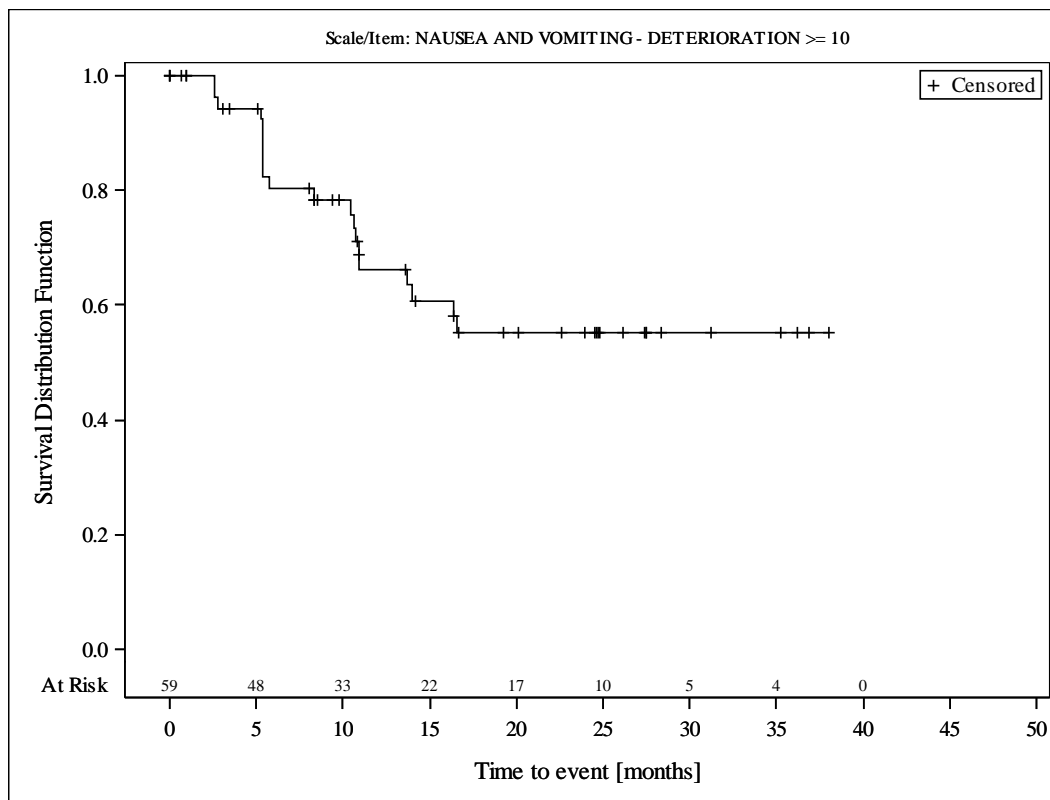


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

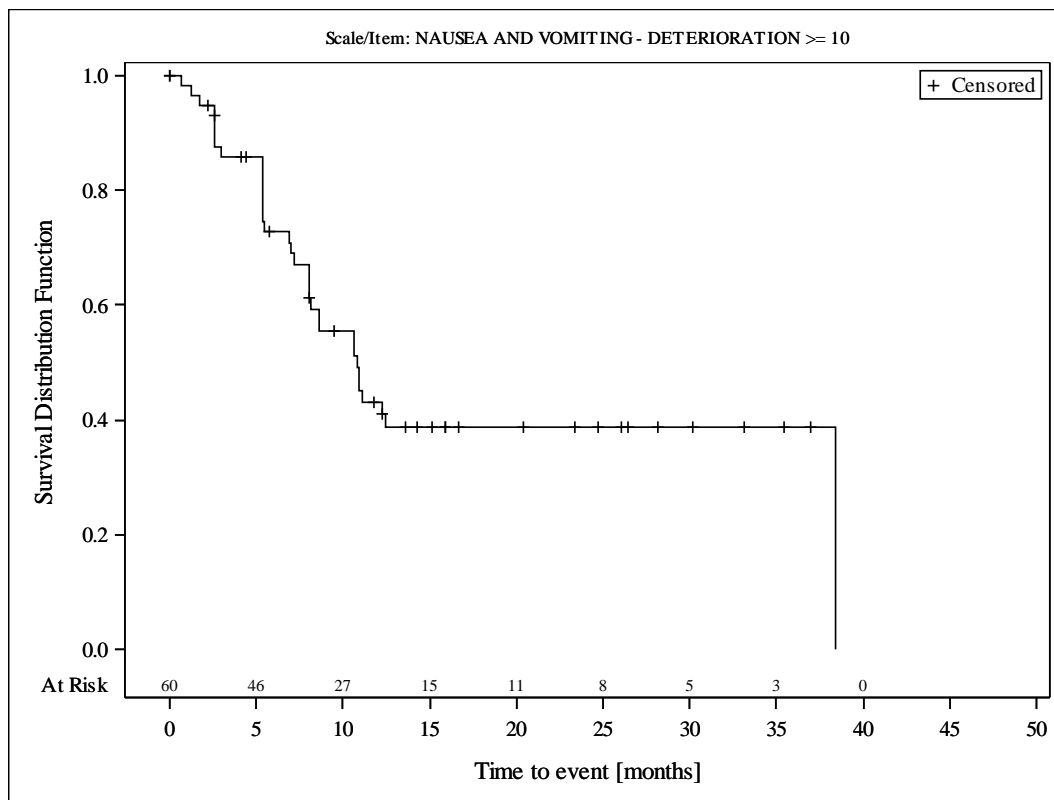


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

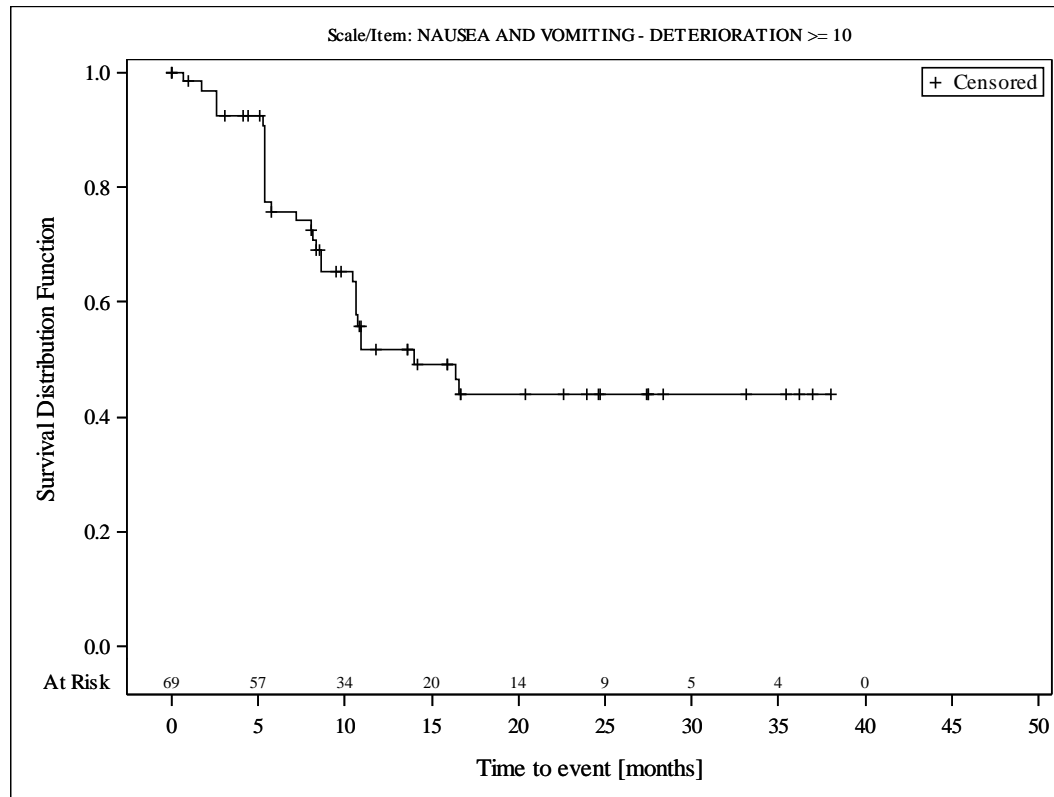


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

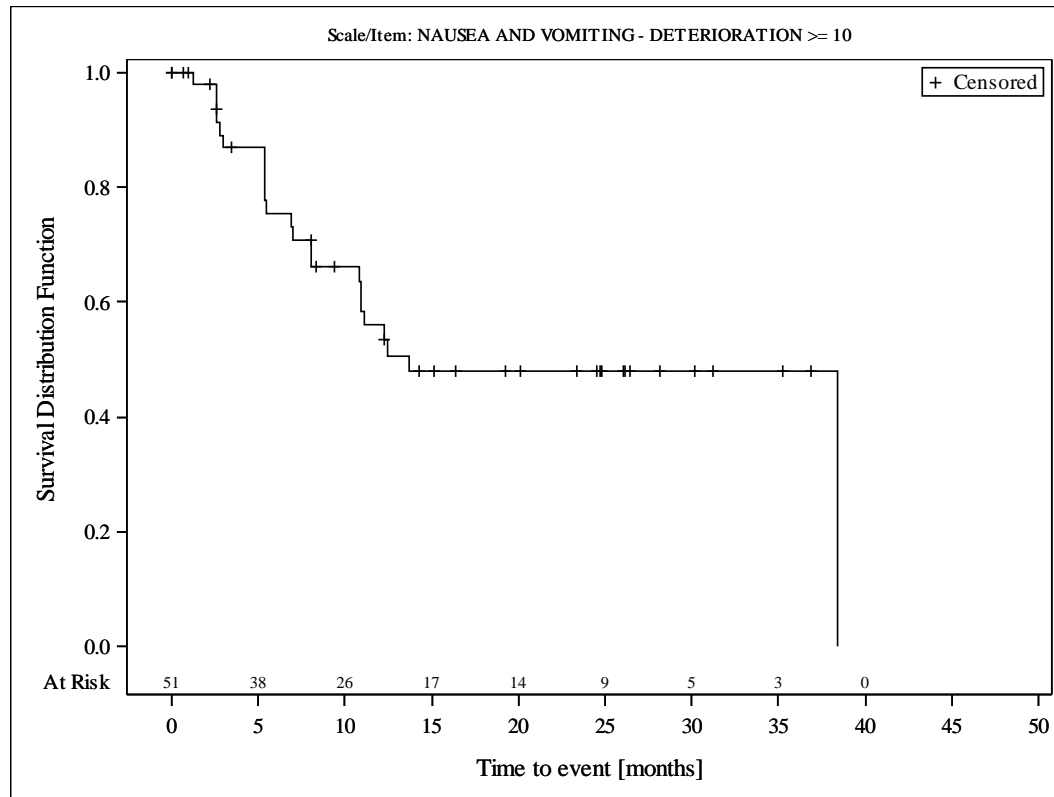


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

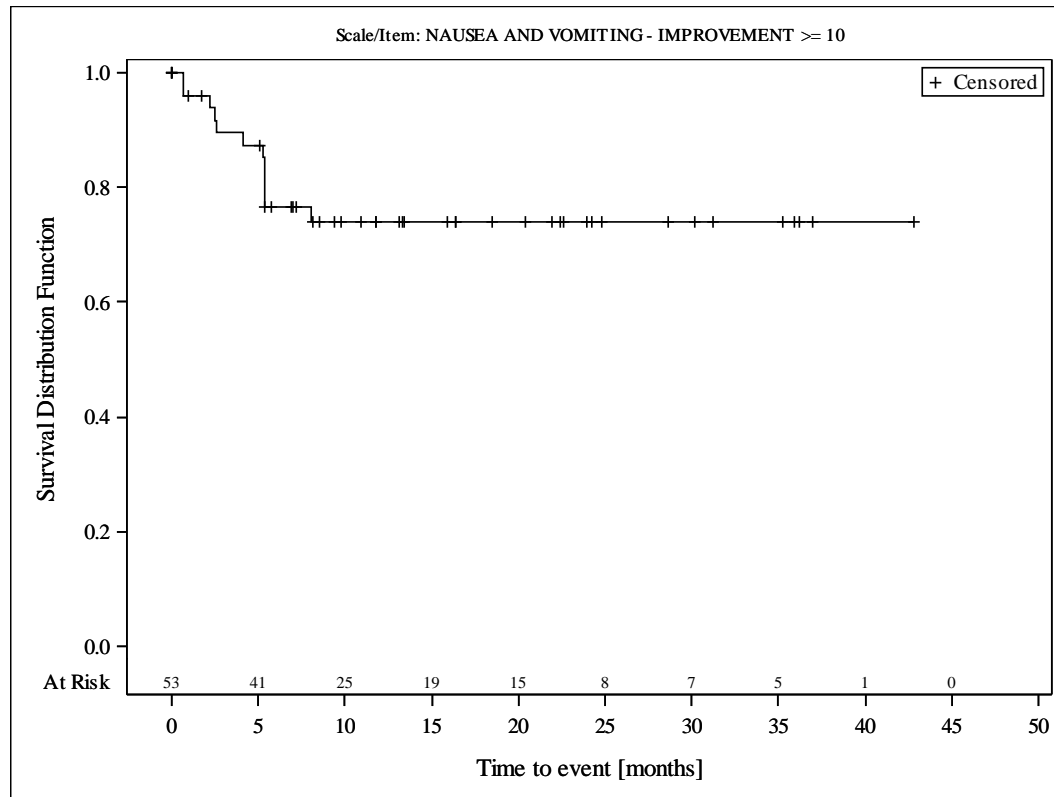


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

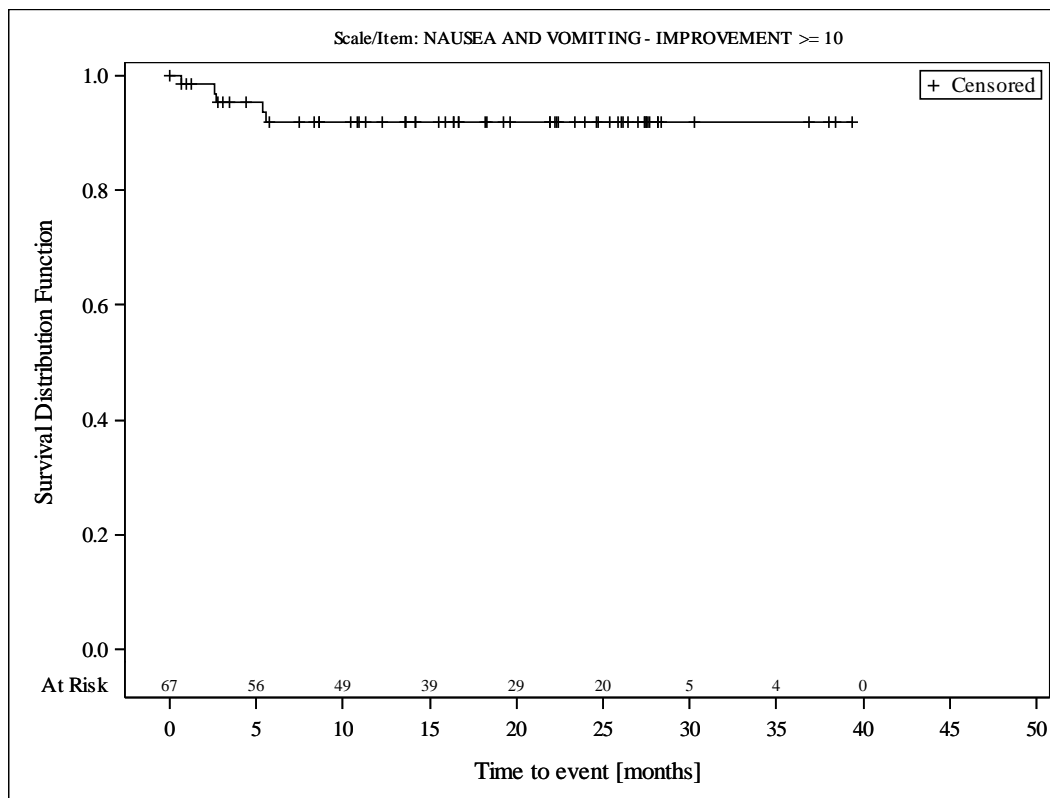


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

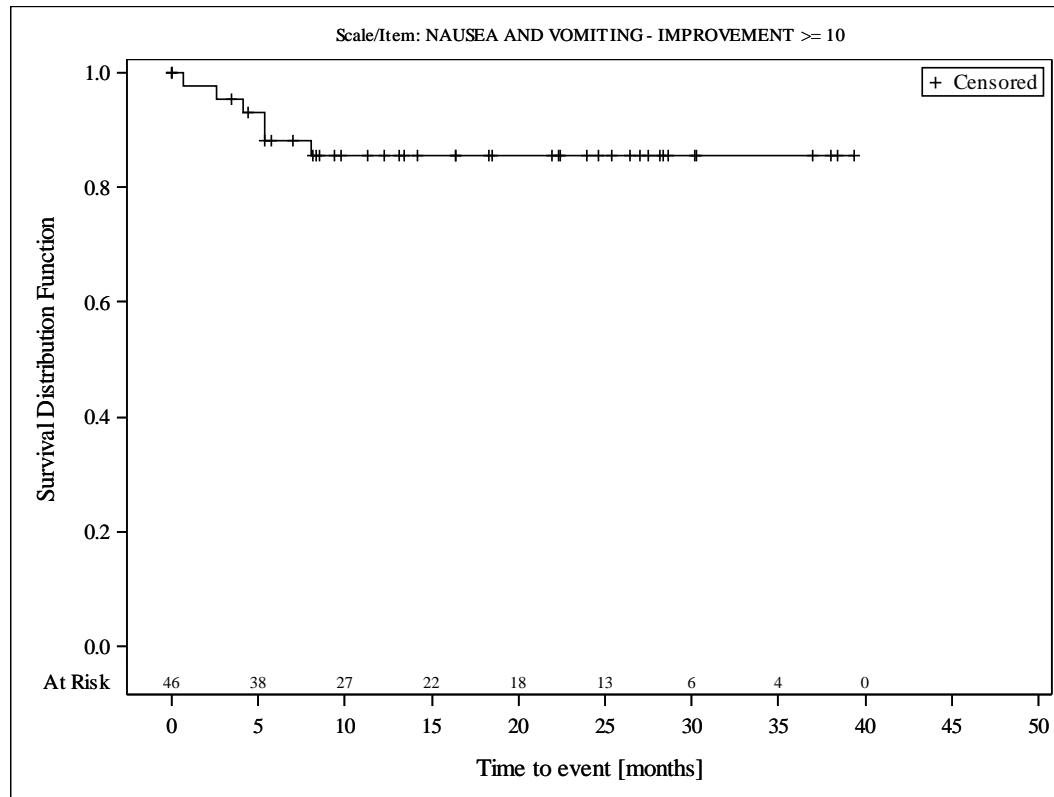


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

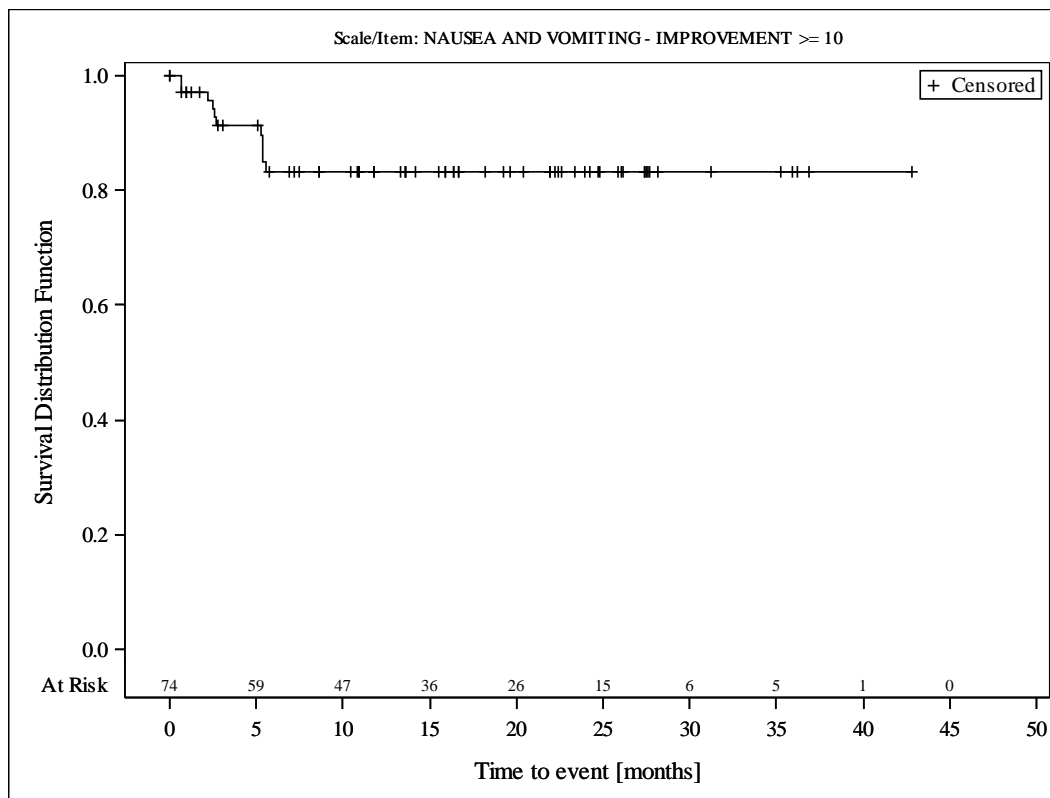


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

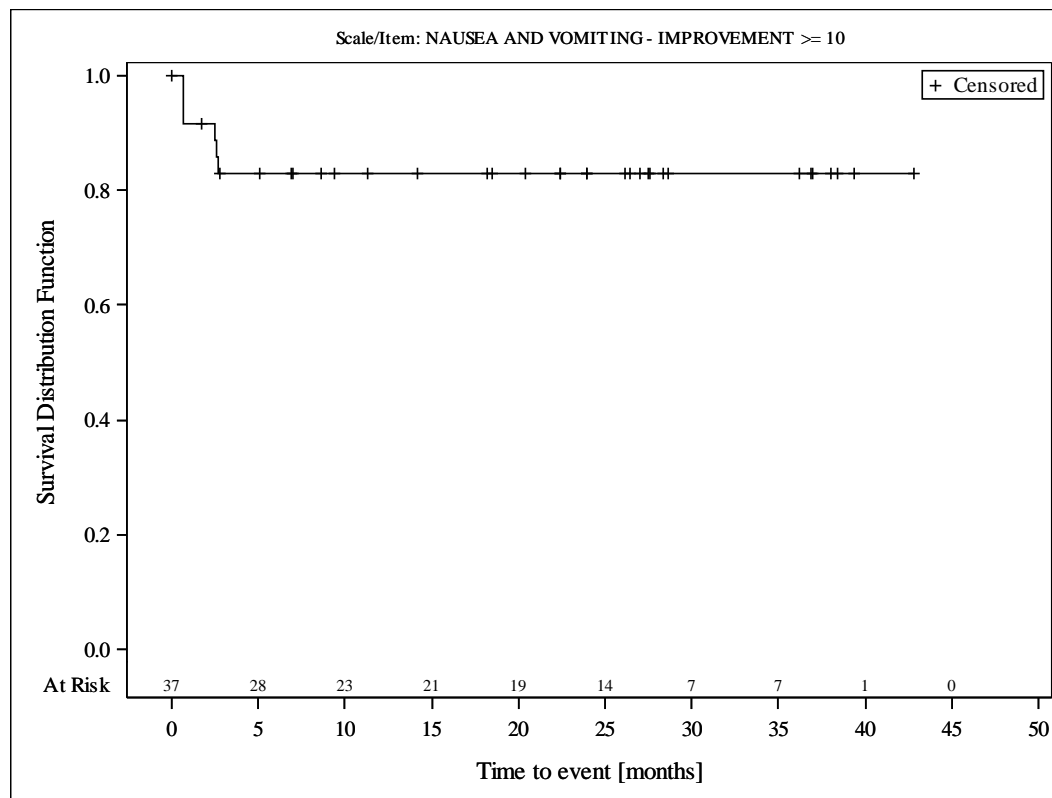


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

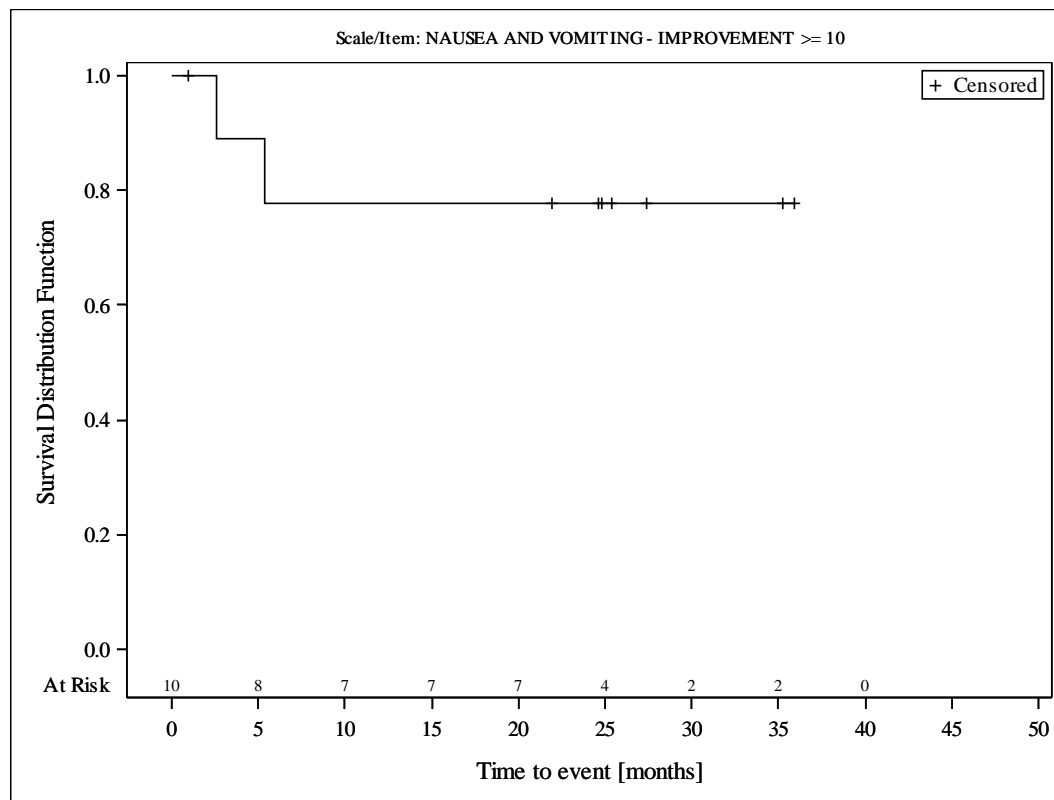


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

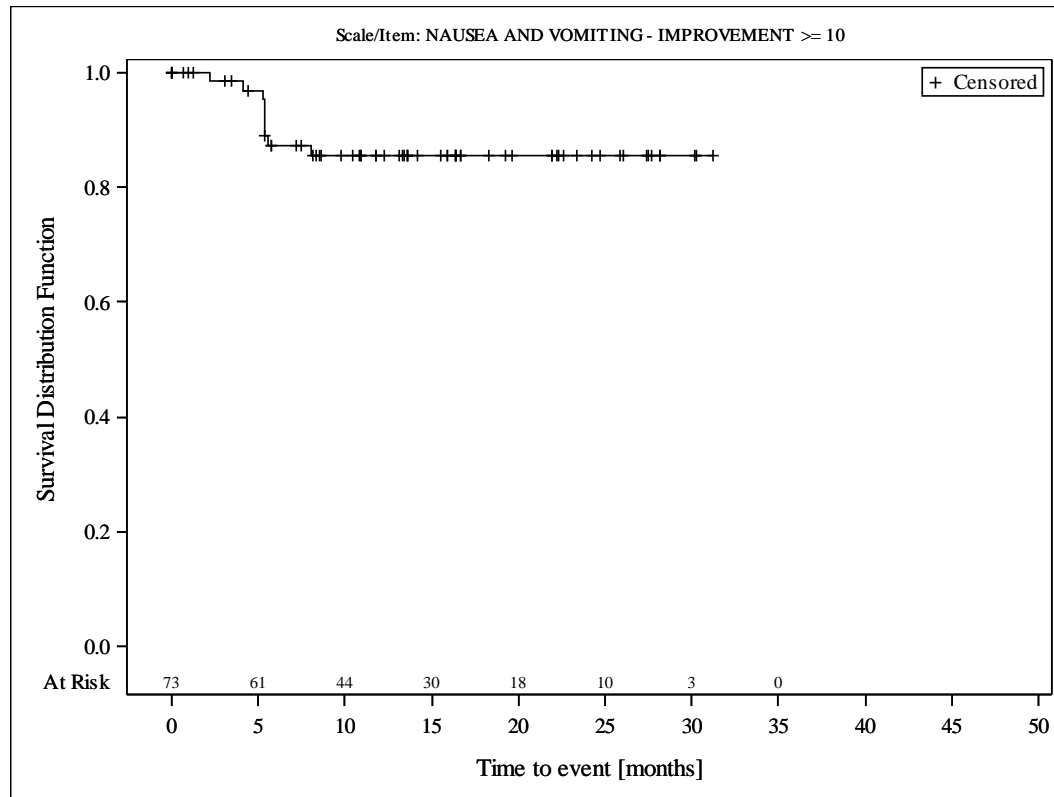


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

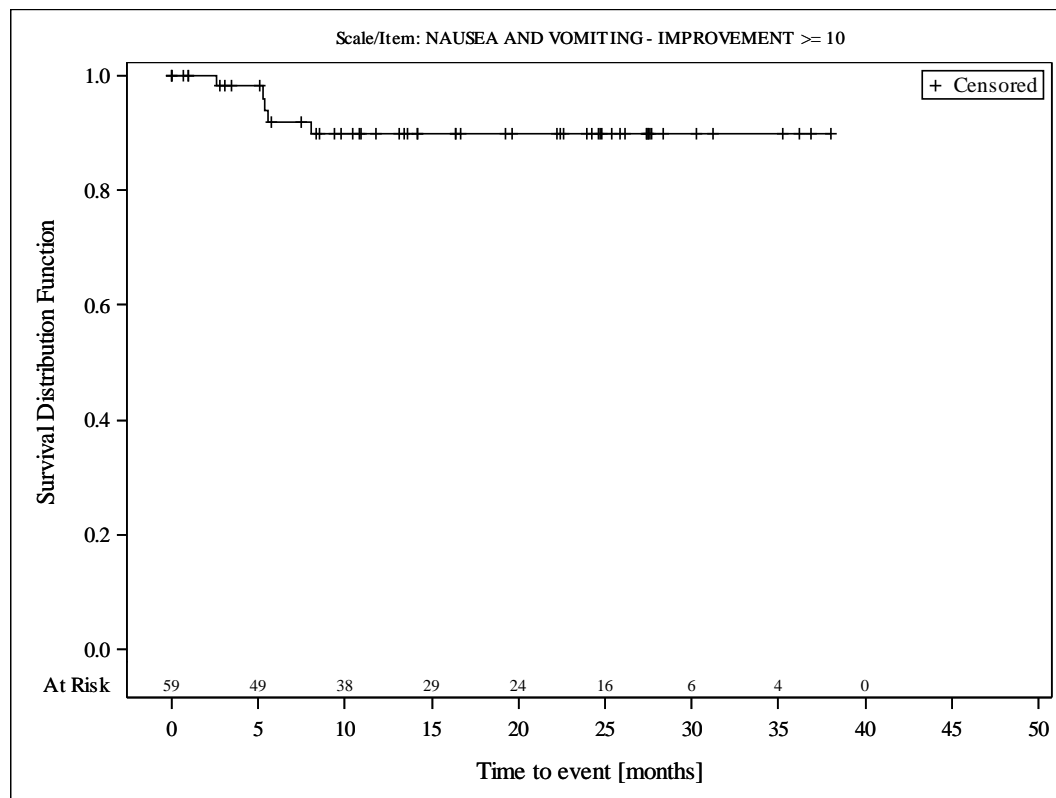


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

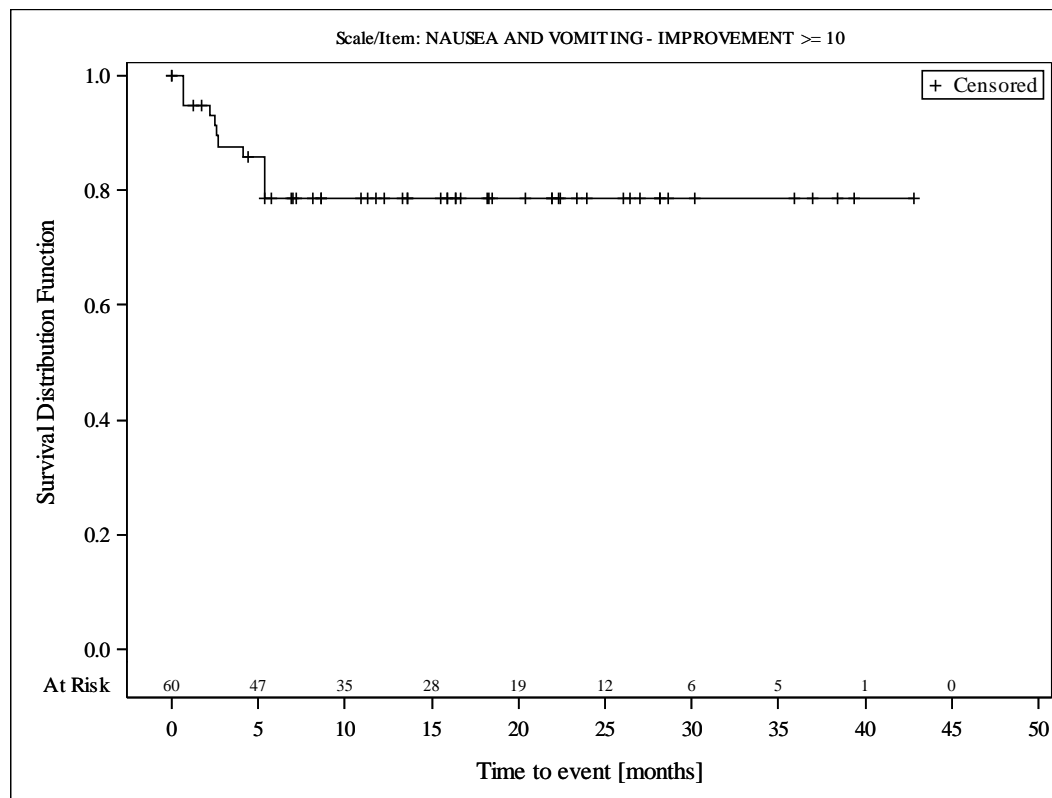


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

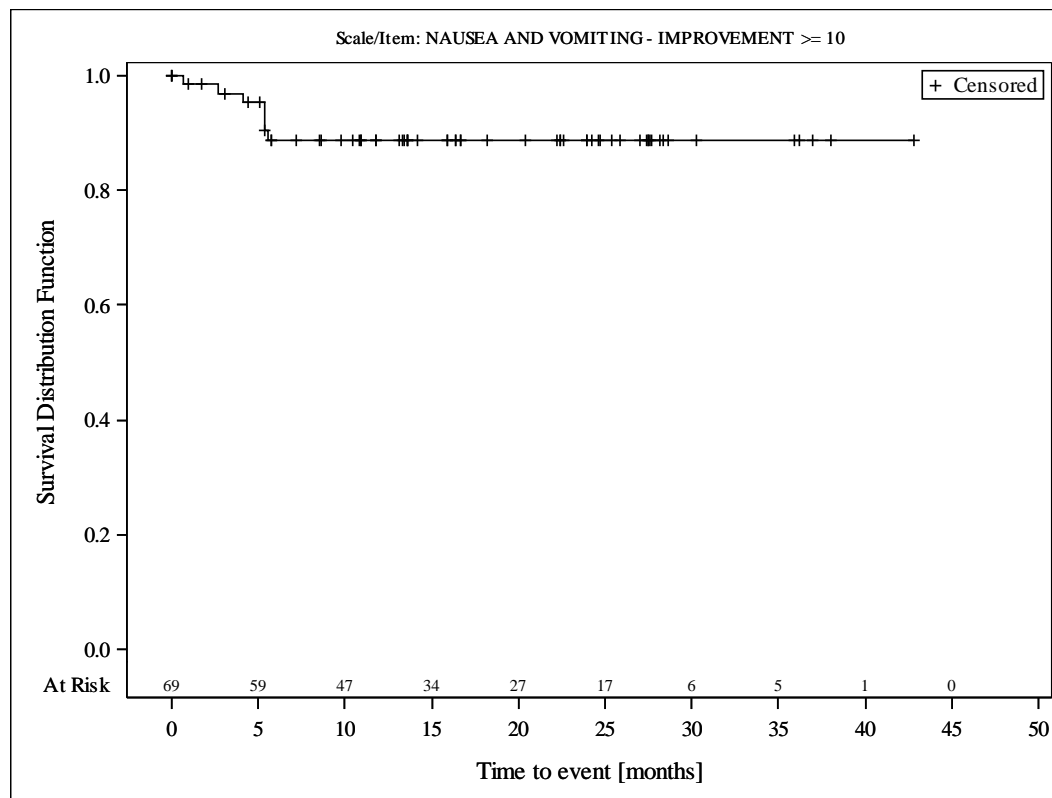


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

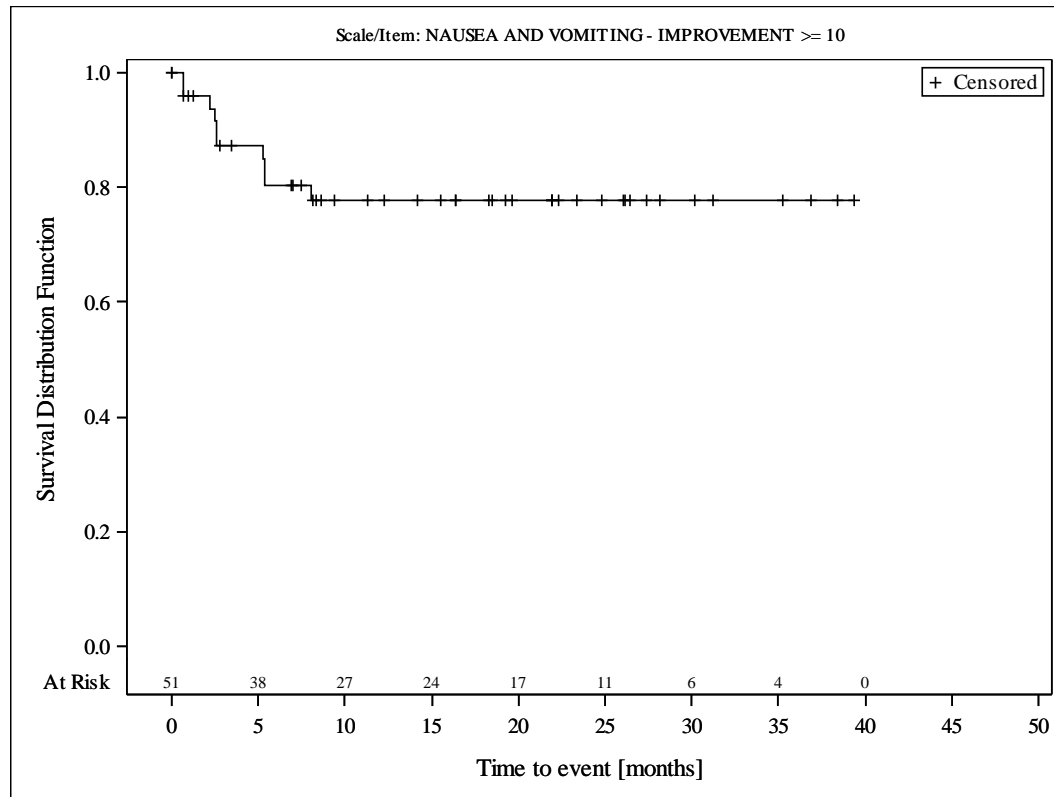


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

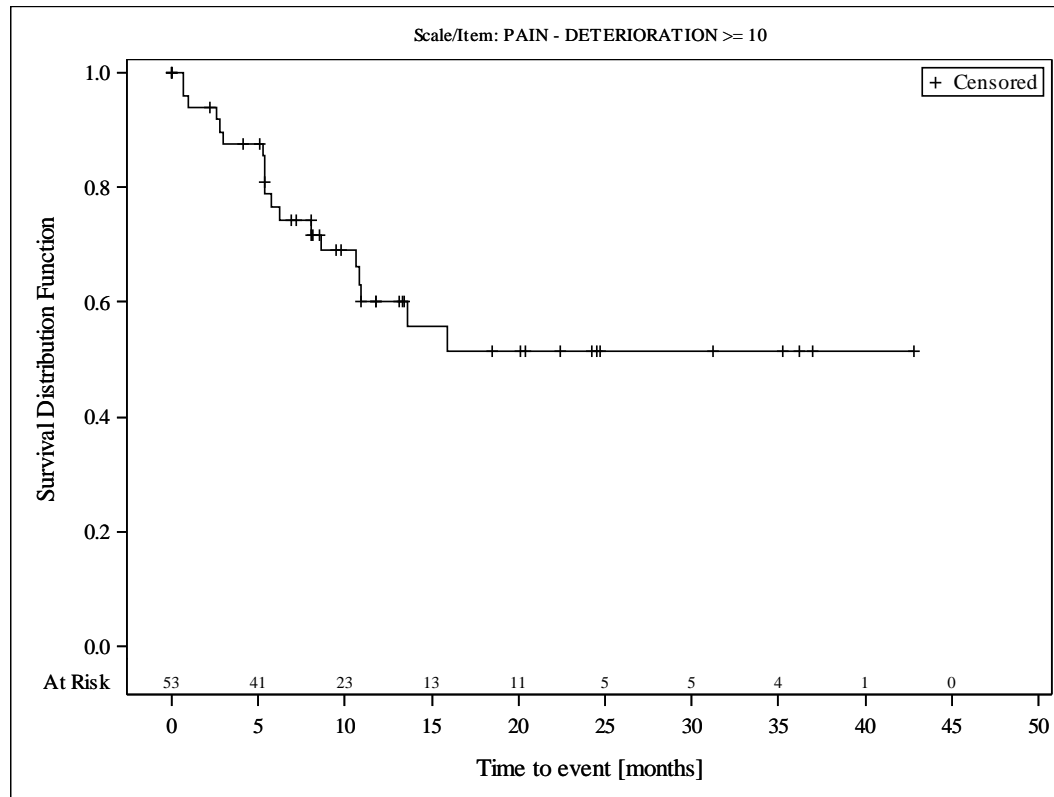


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

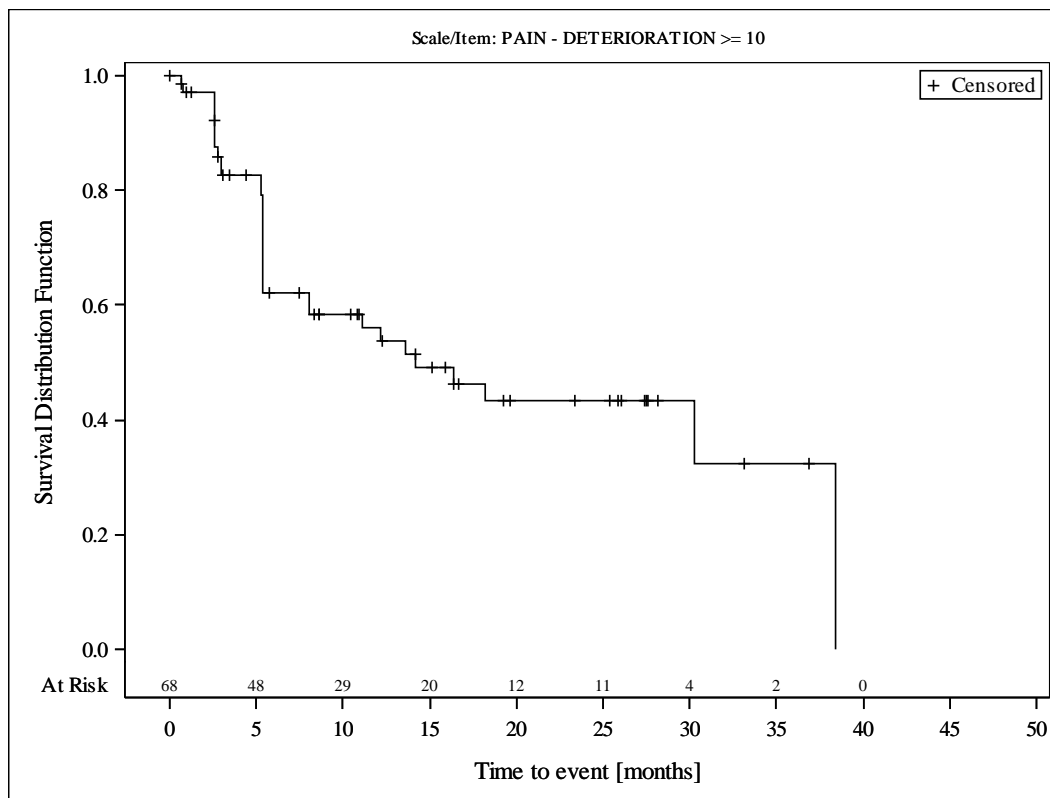


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

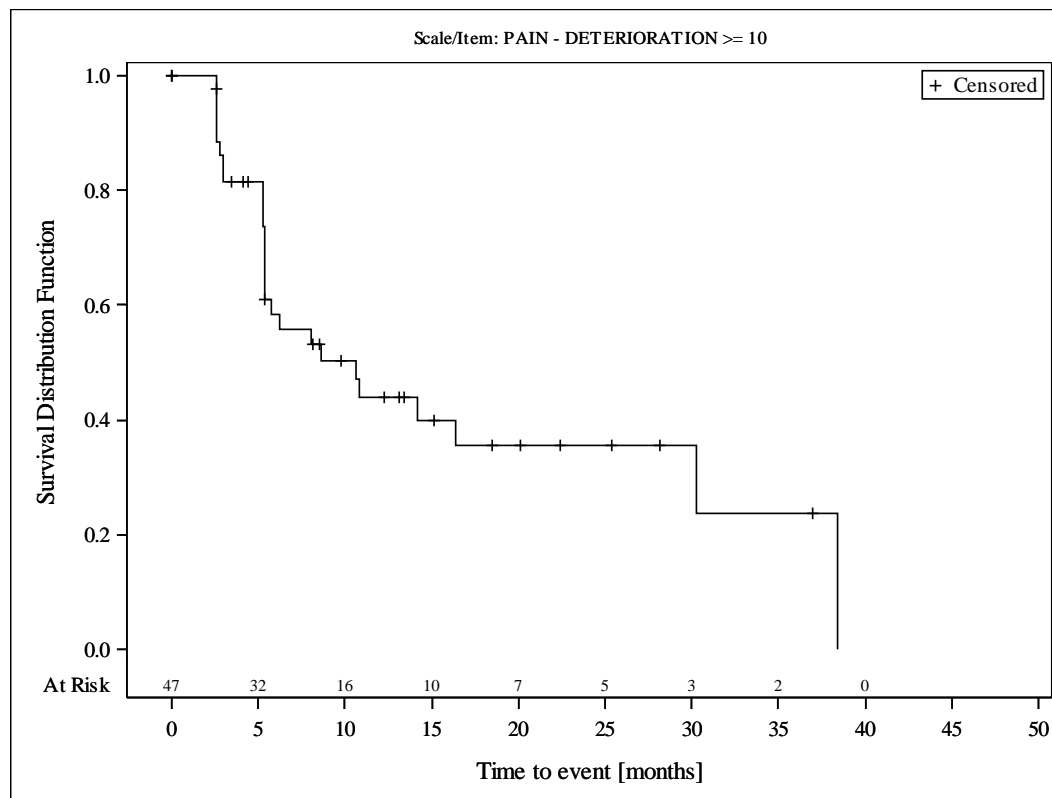


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

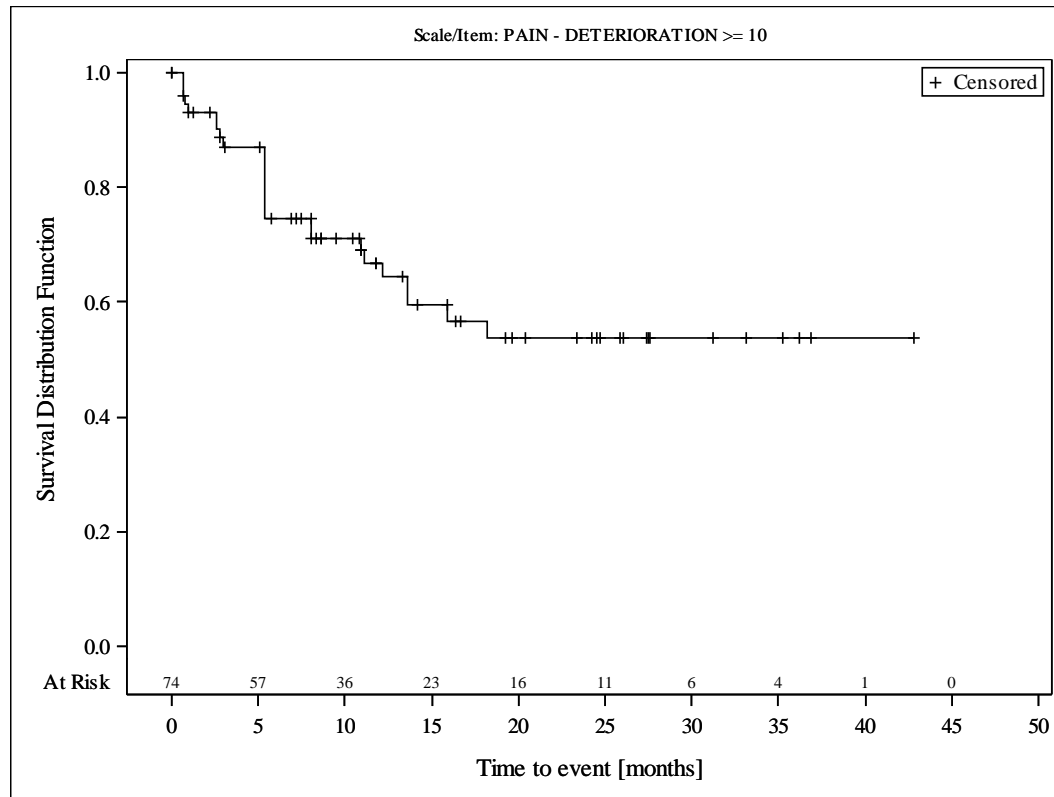


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

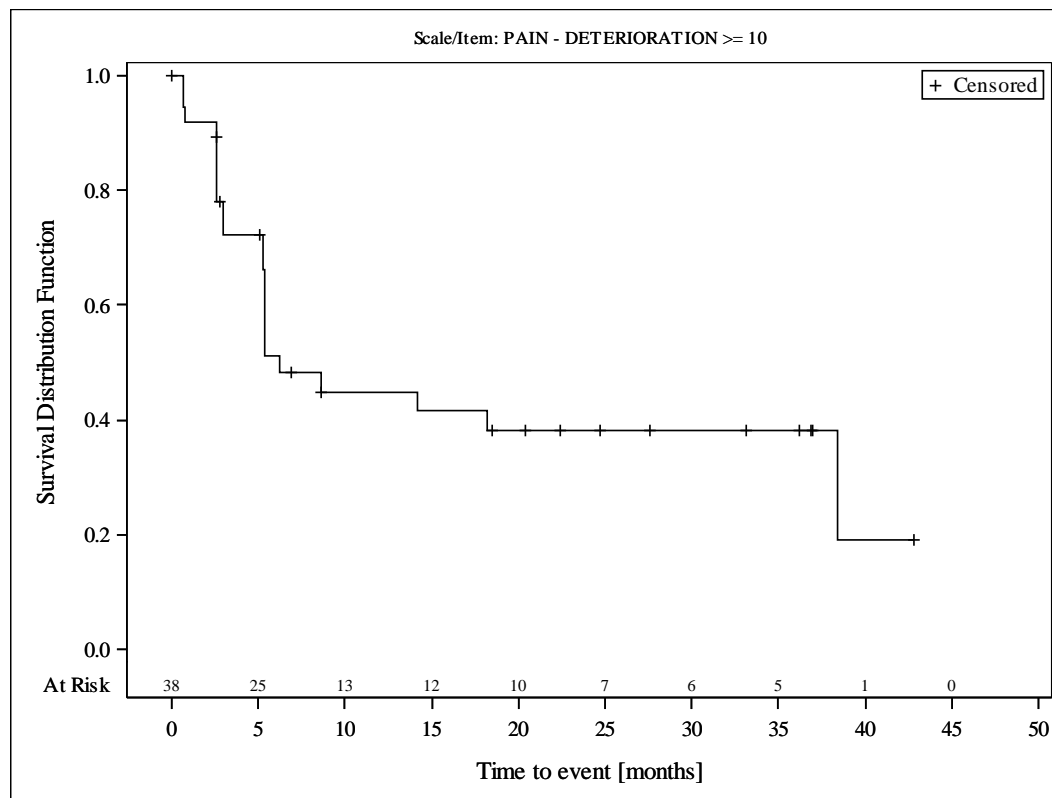


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

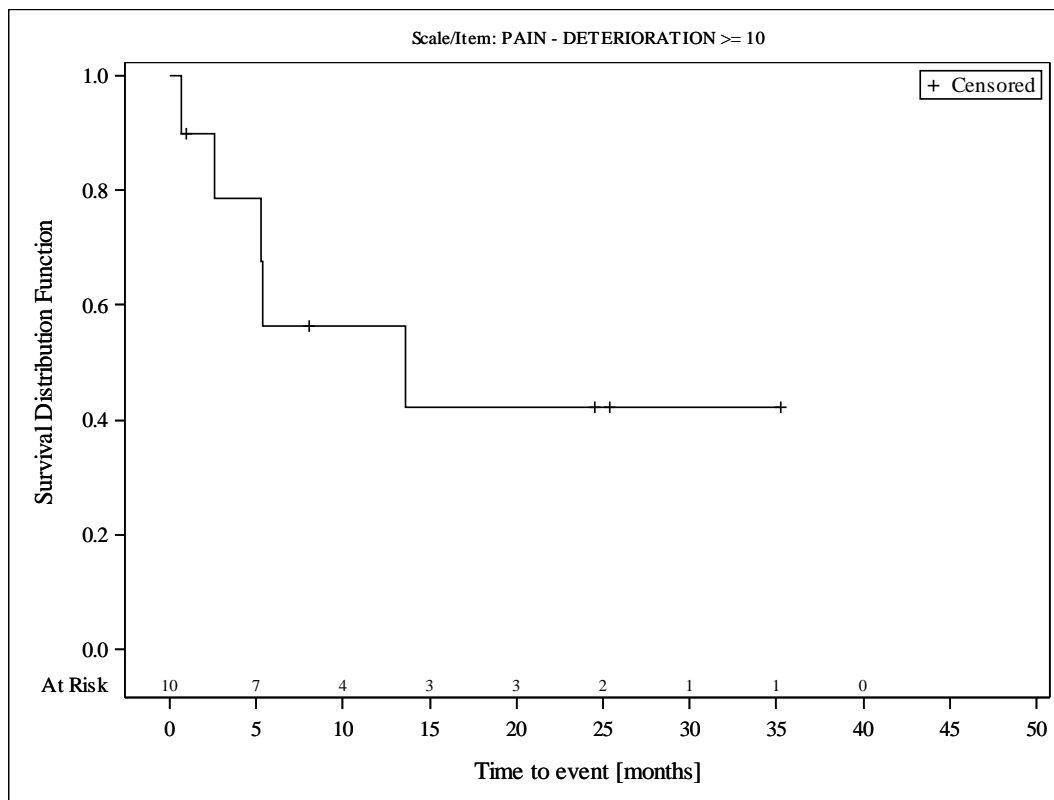


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

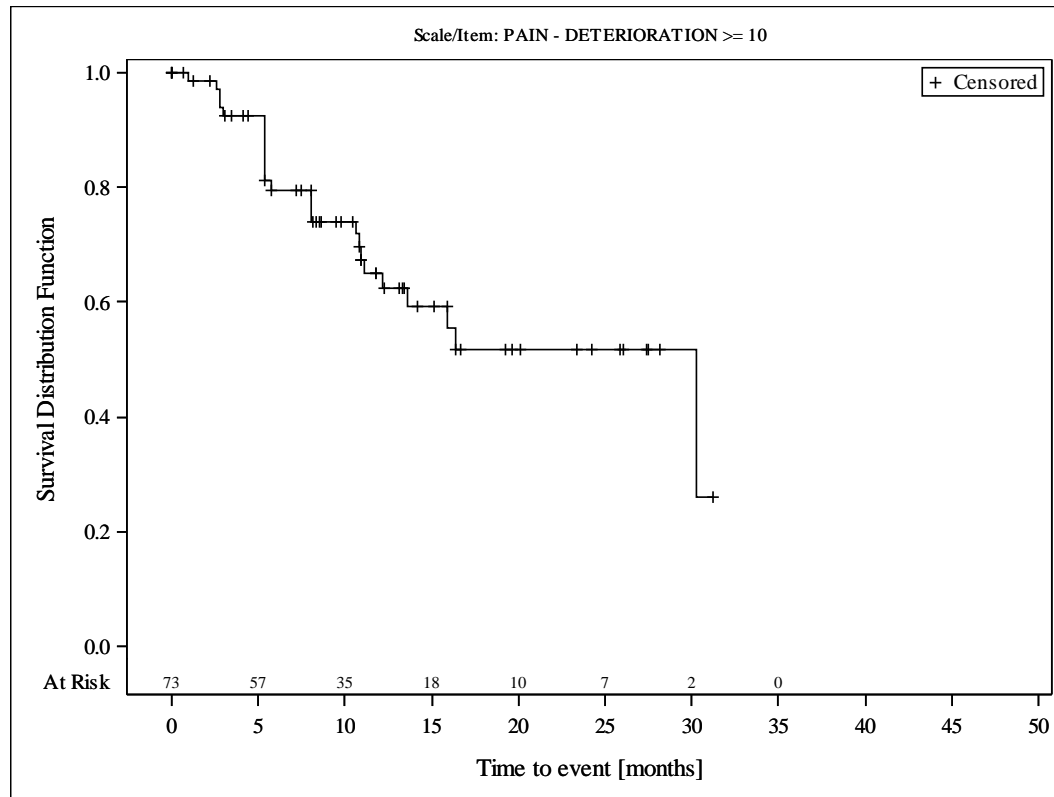


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

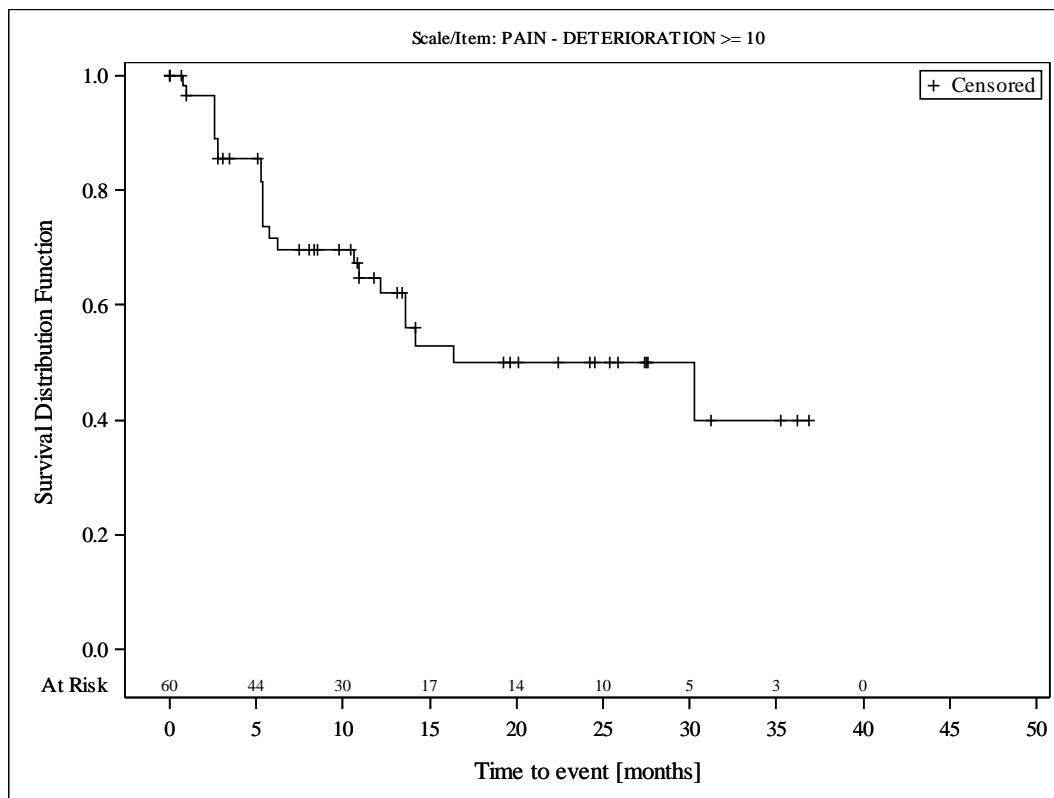


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

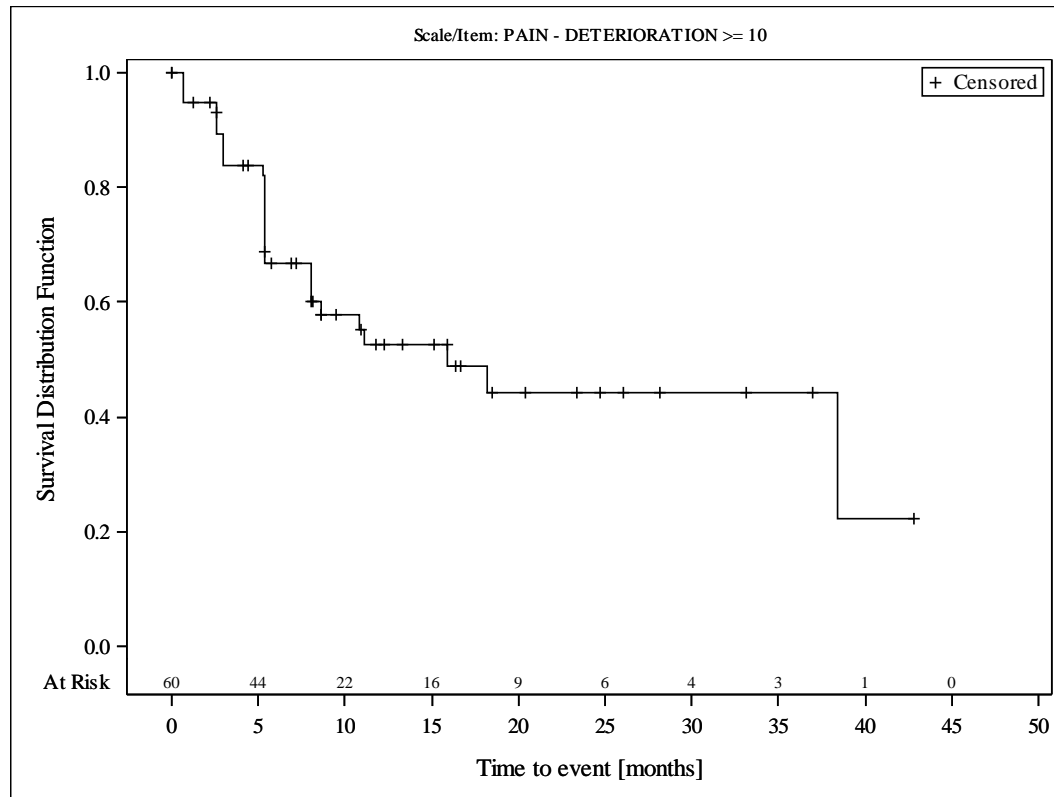


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

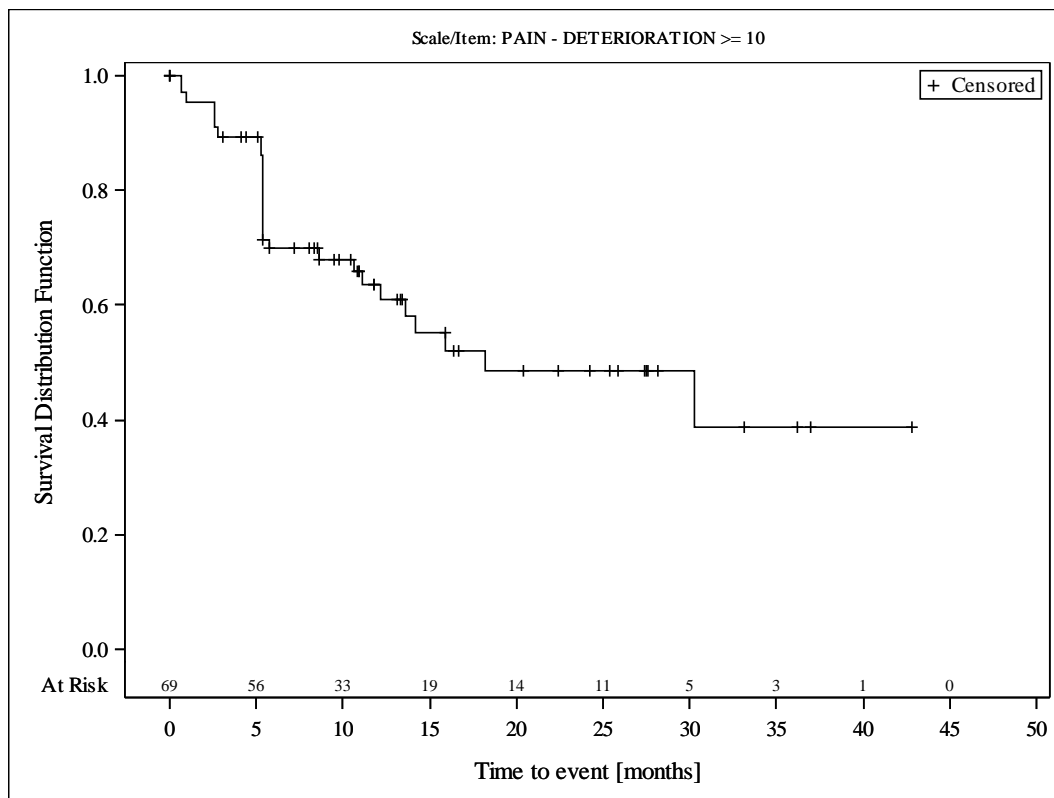


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

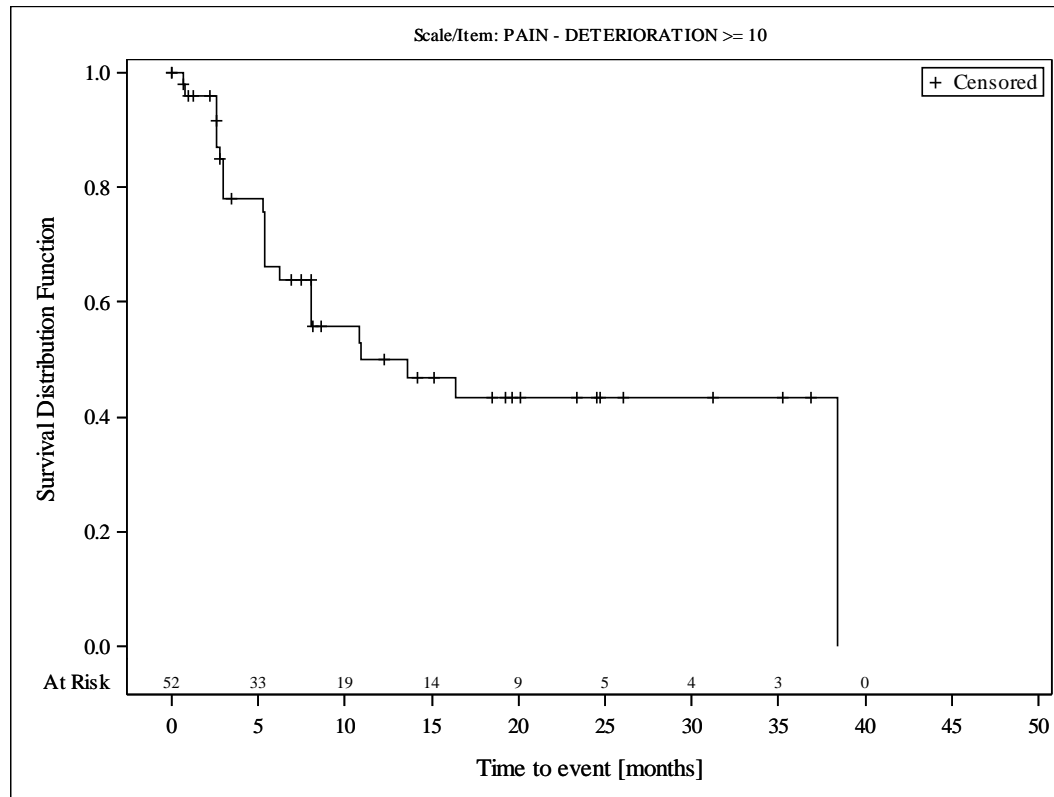


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

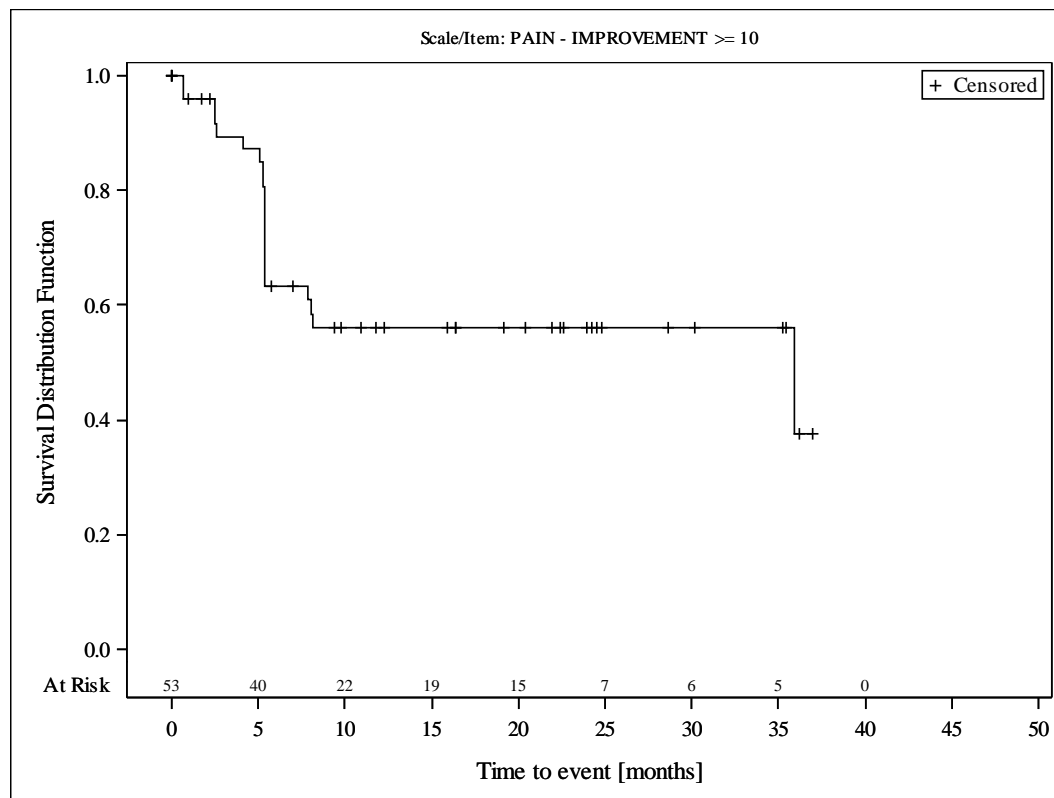


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

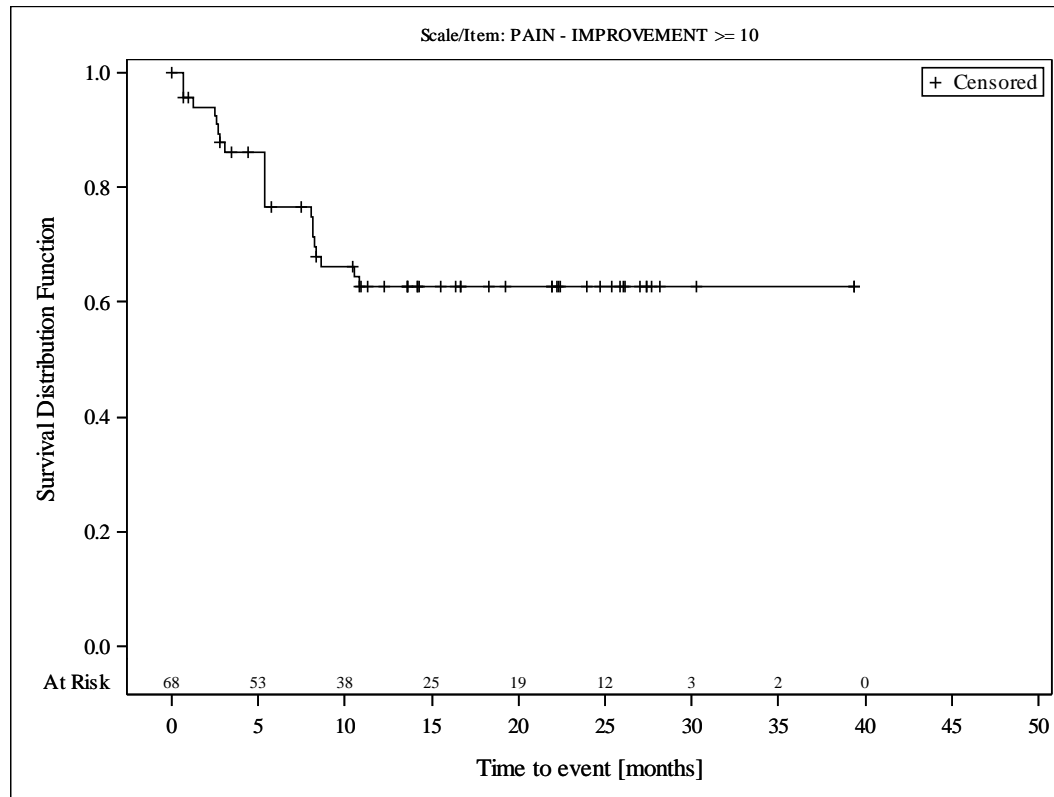


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

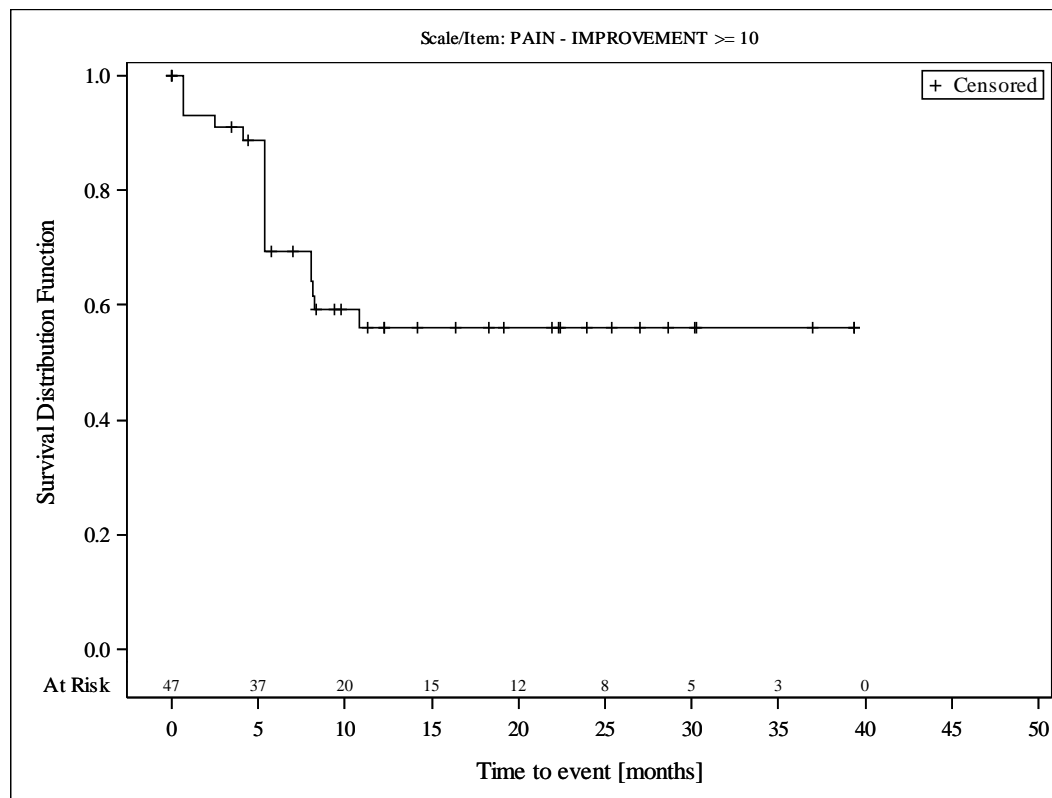


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

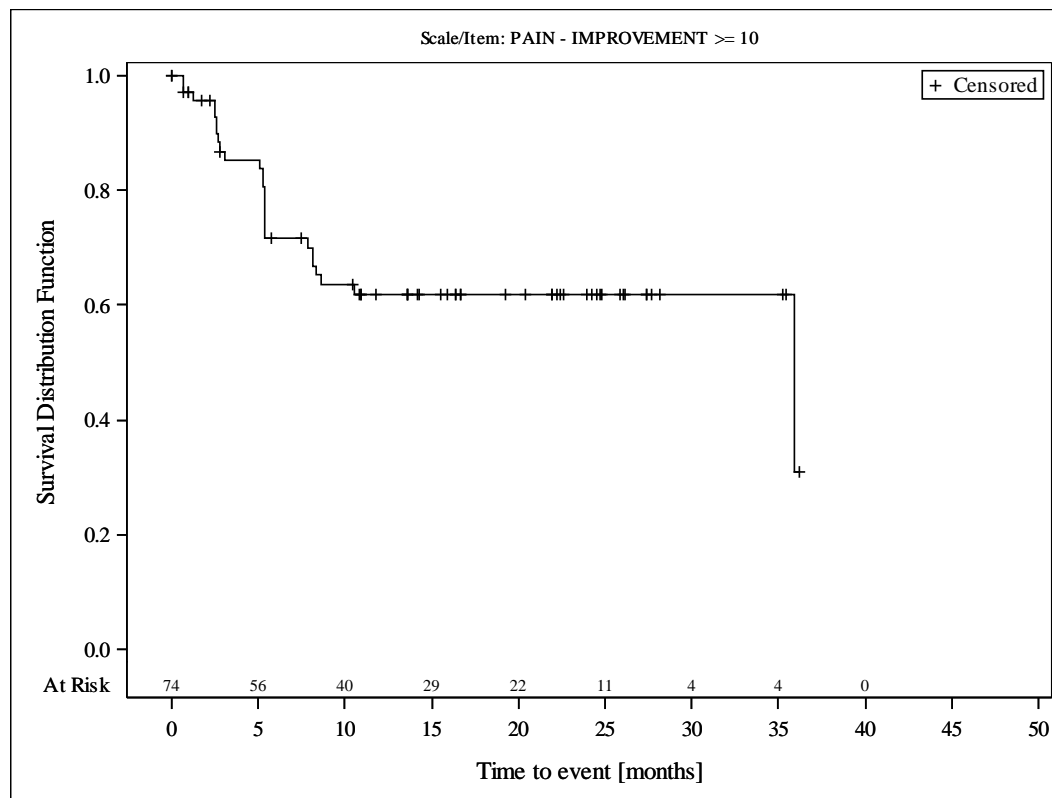


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

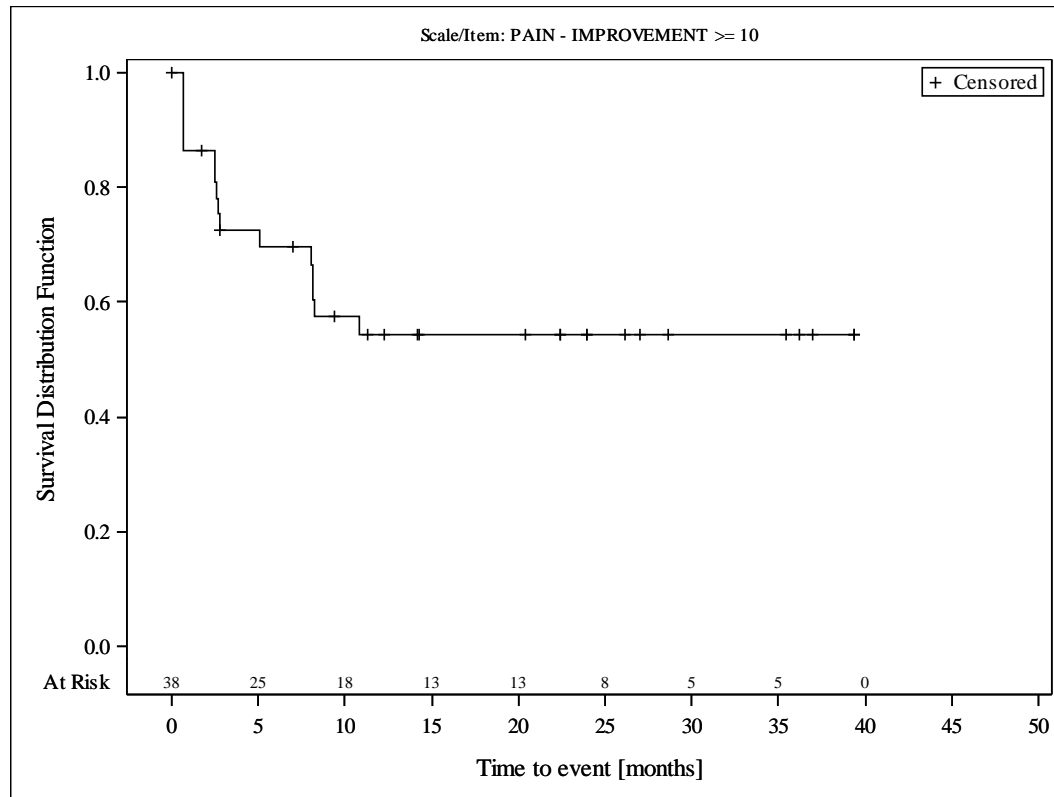


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

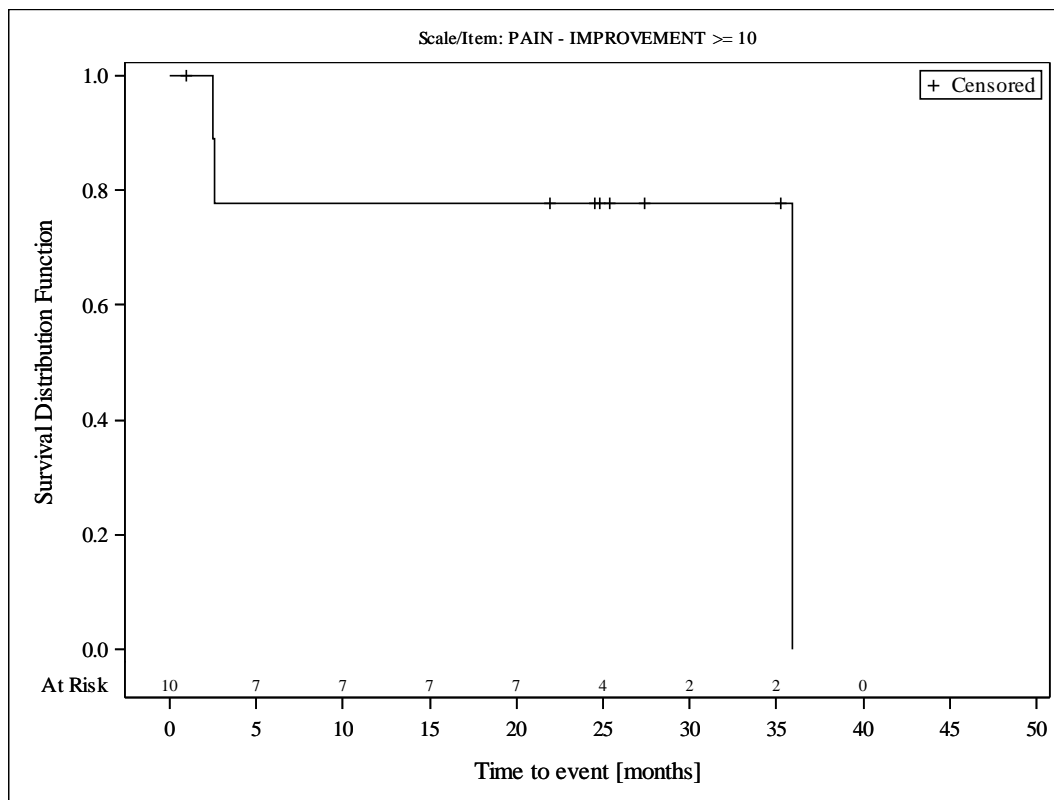


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

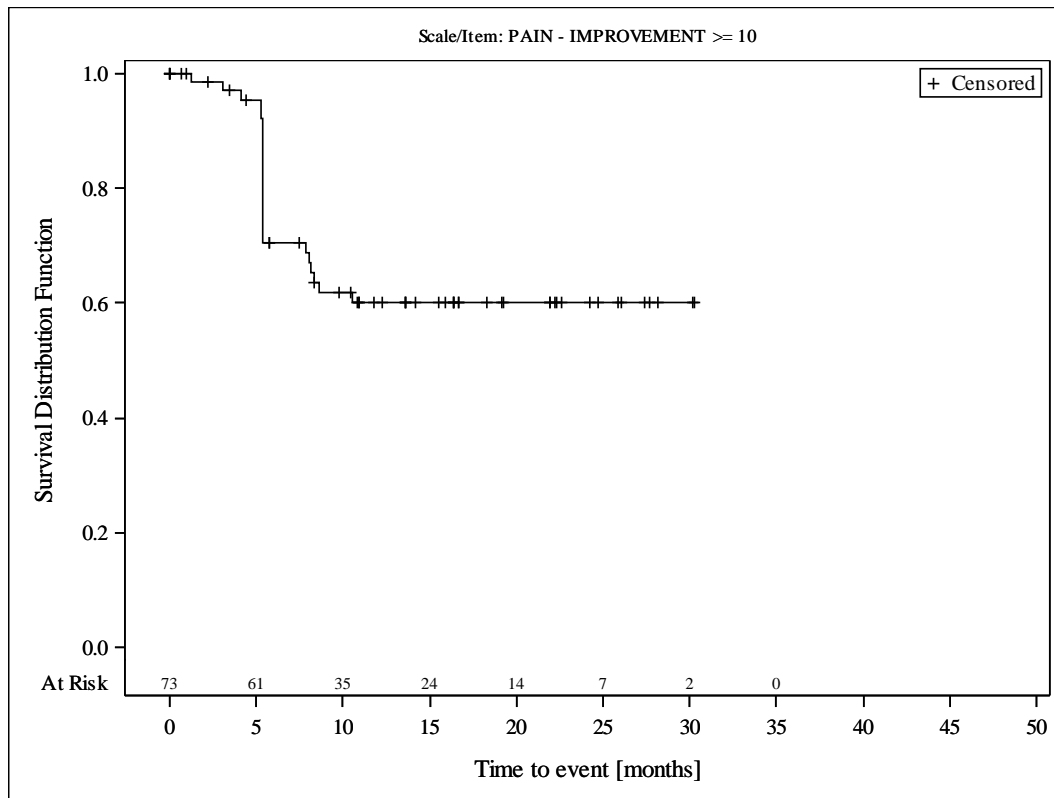


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

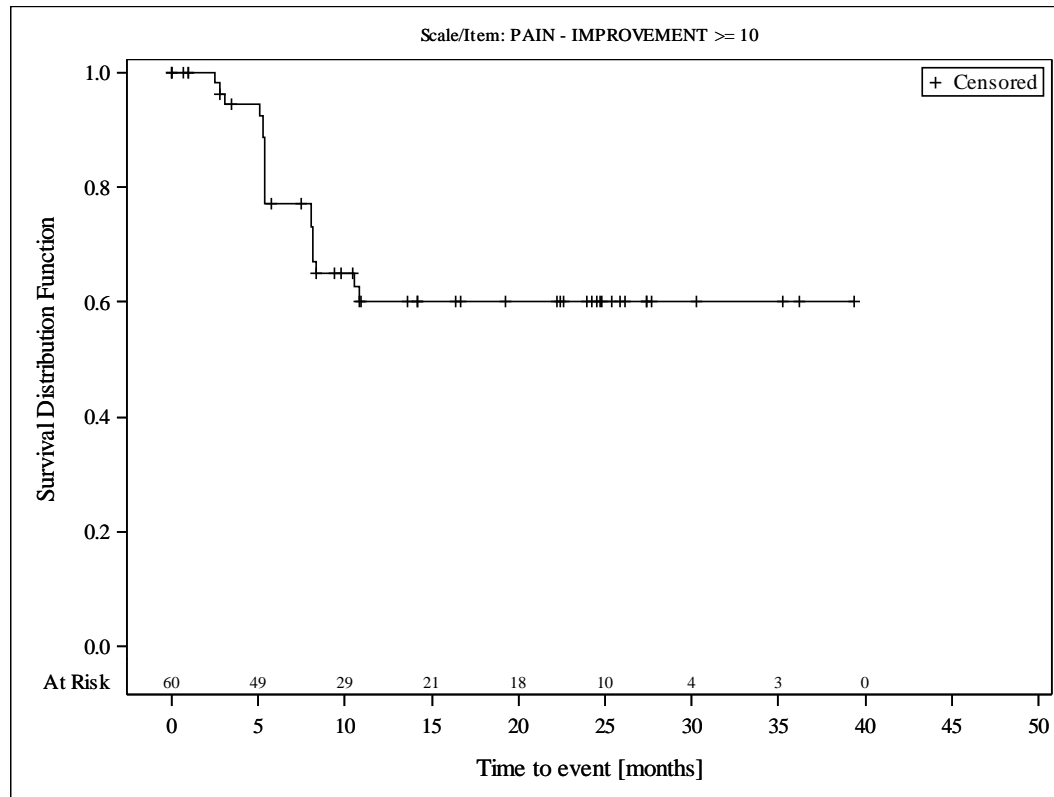


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

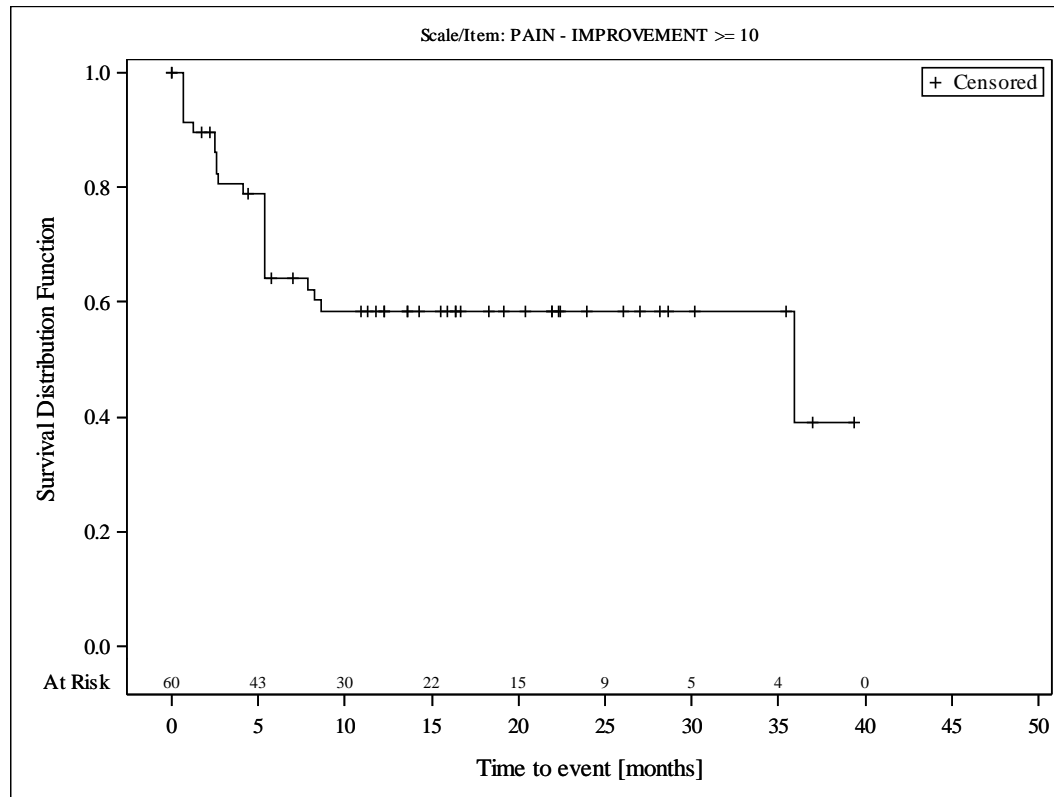


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes \geq 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

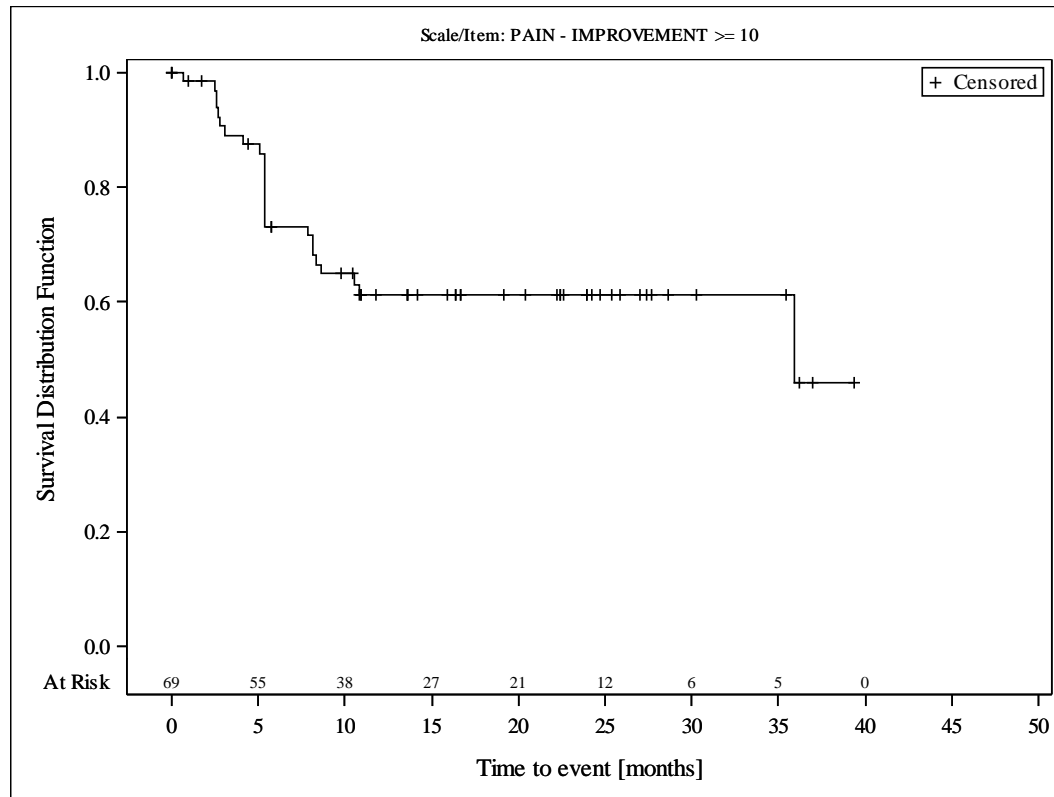


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

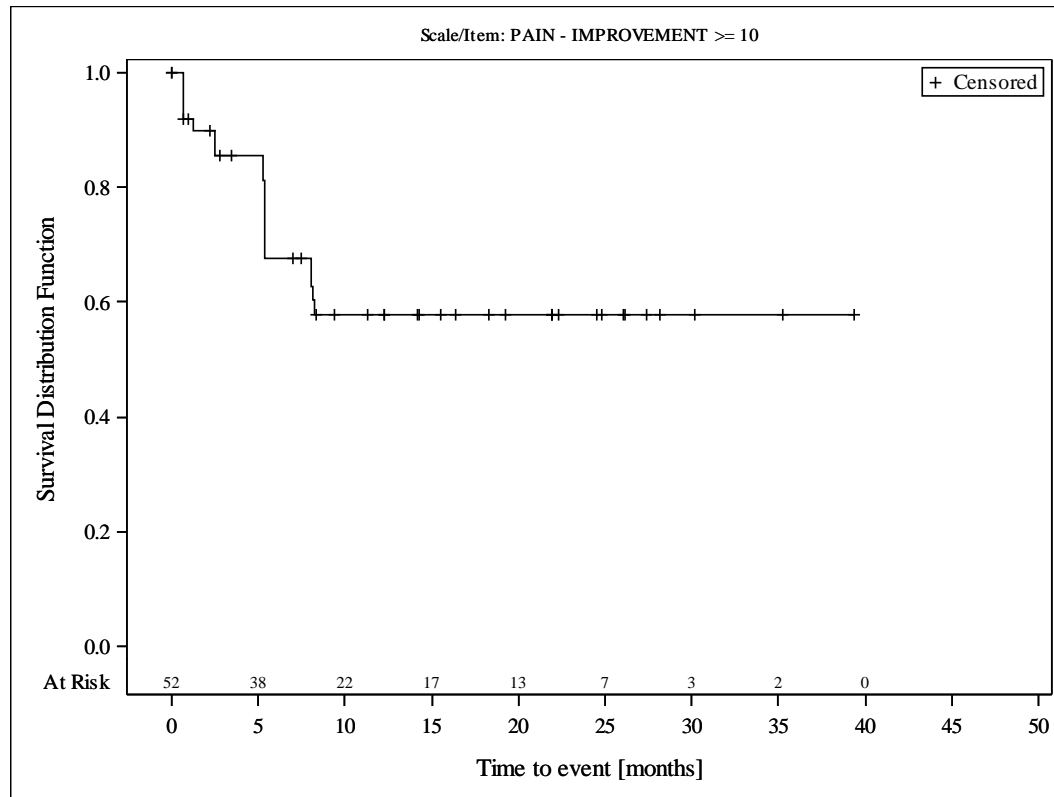


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

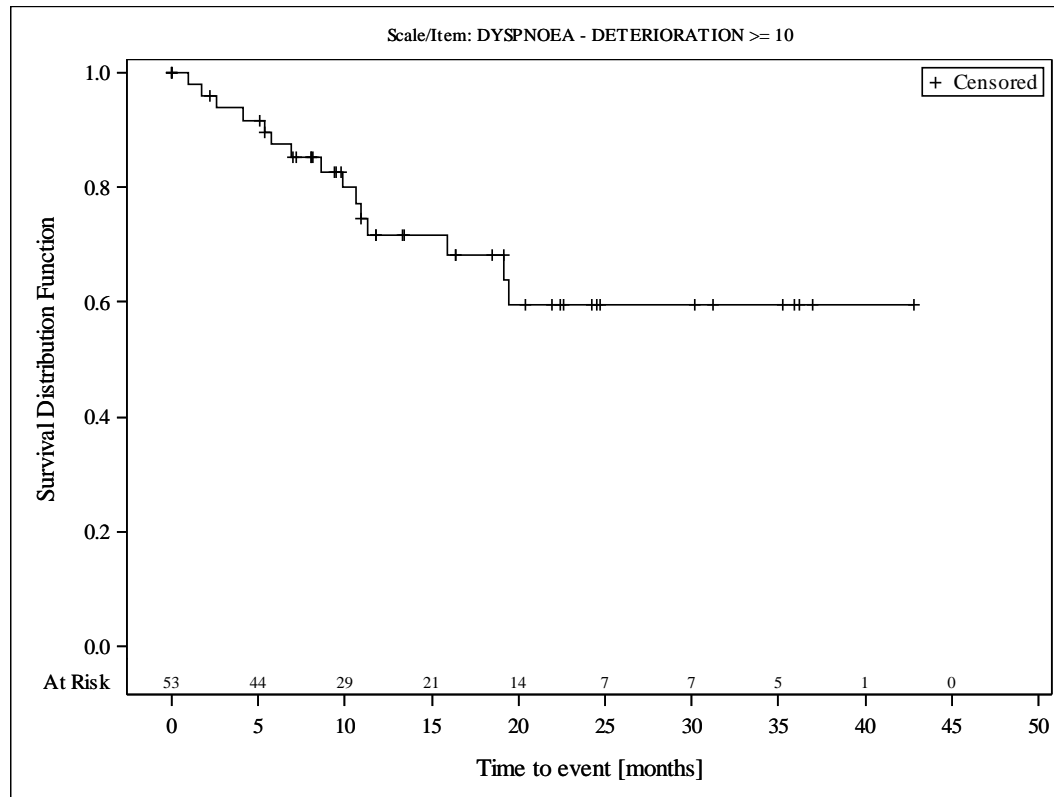


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

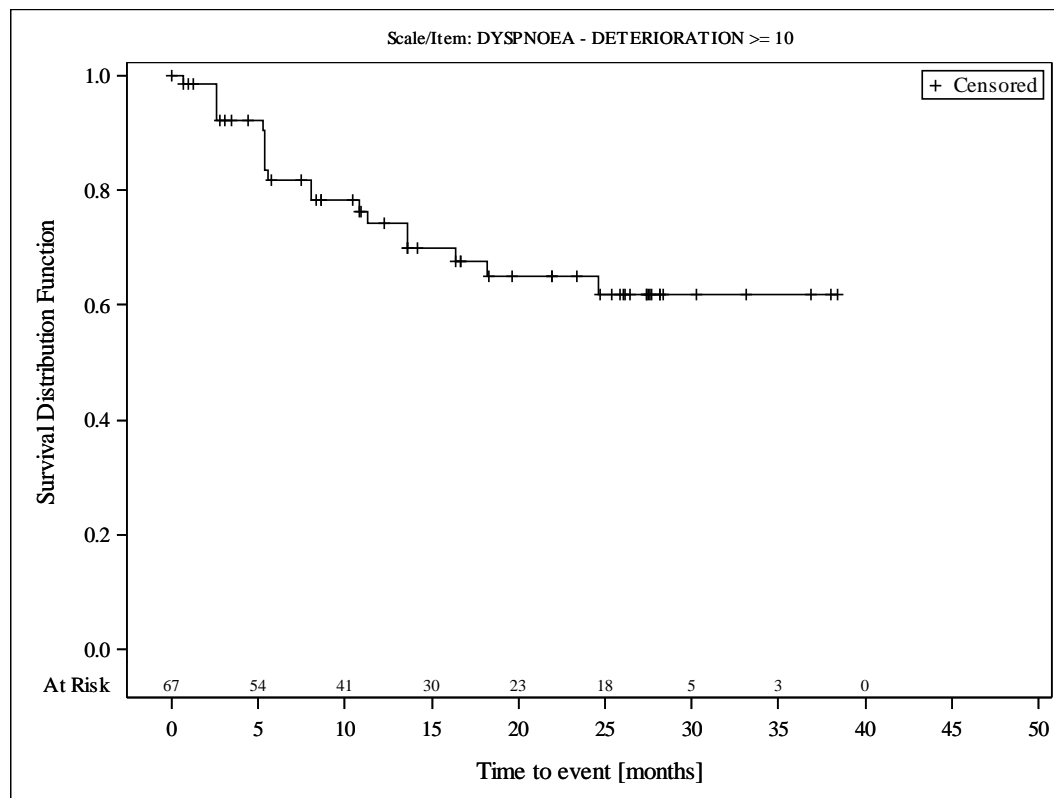


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

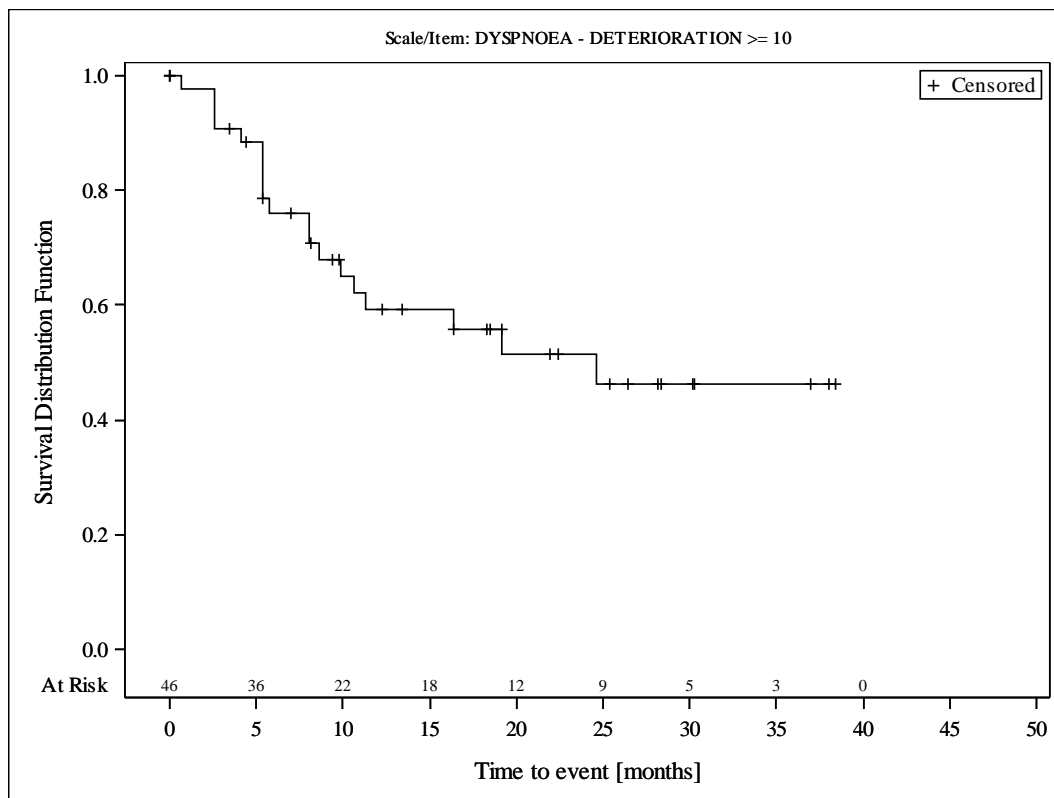


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

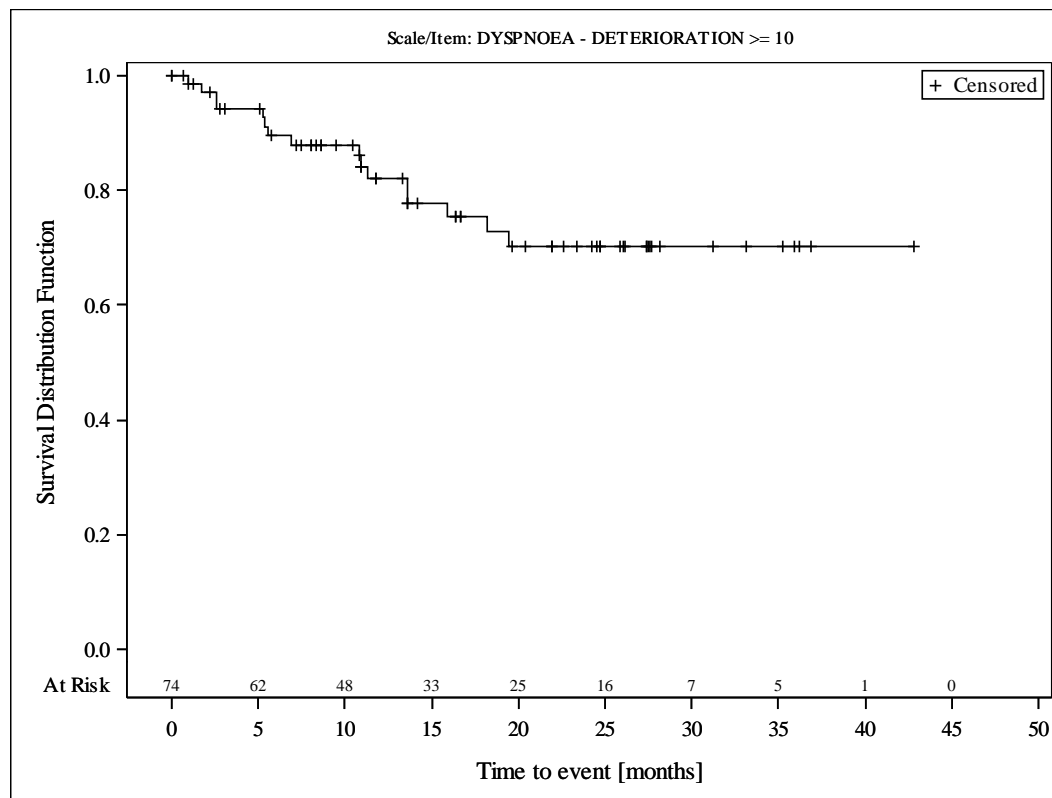


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

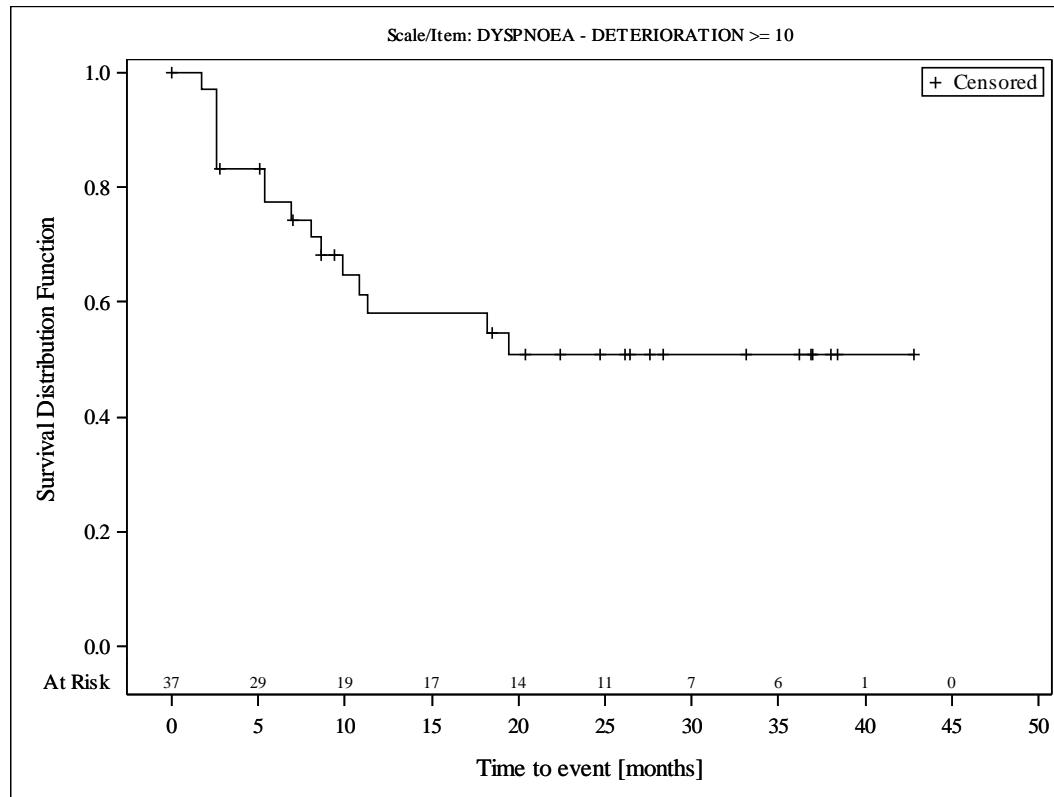


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

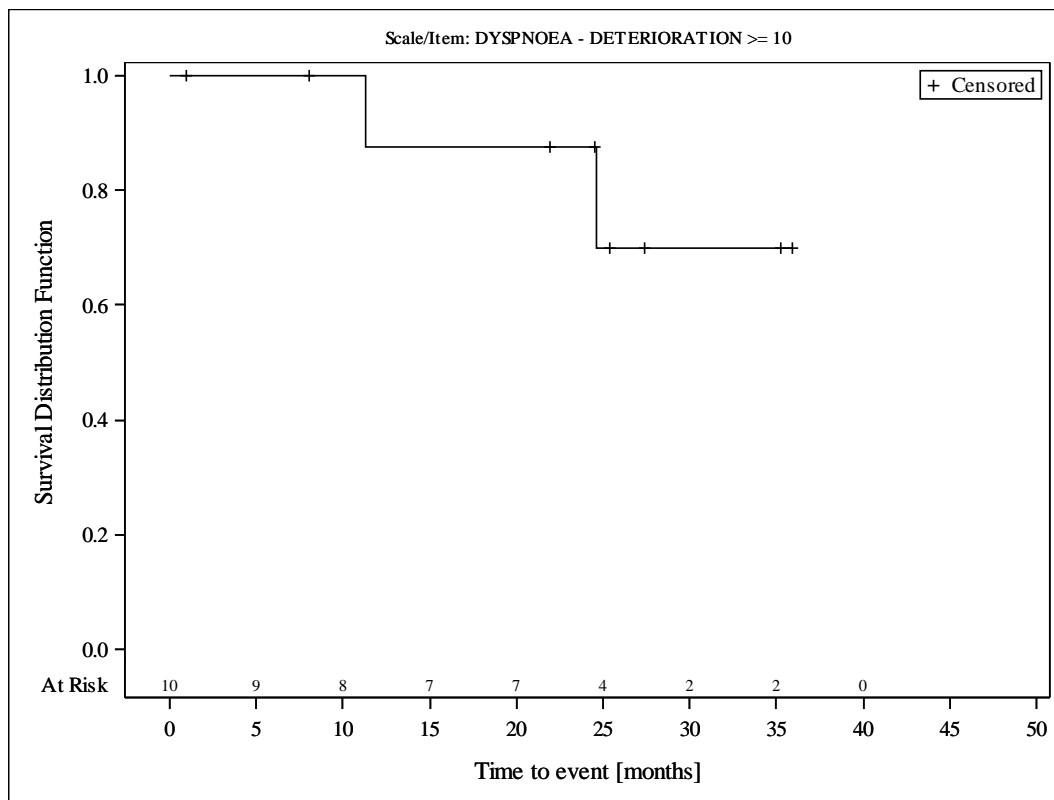


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

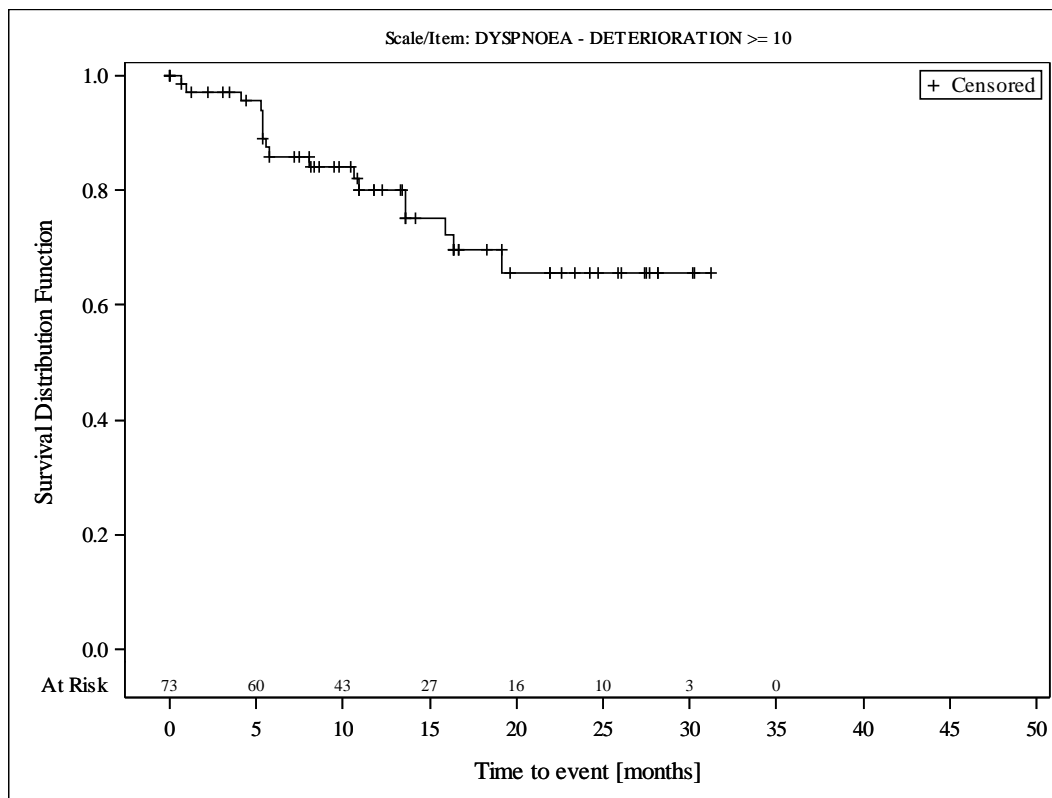


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

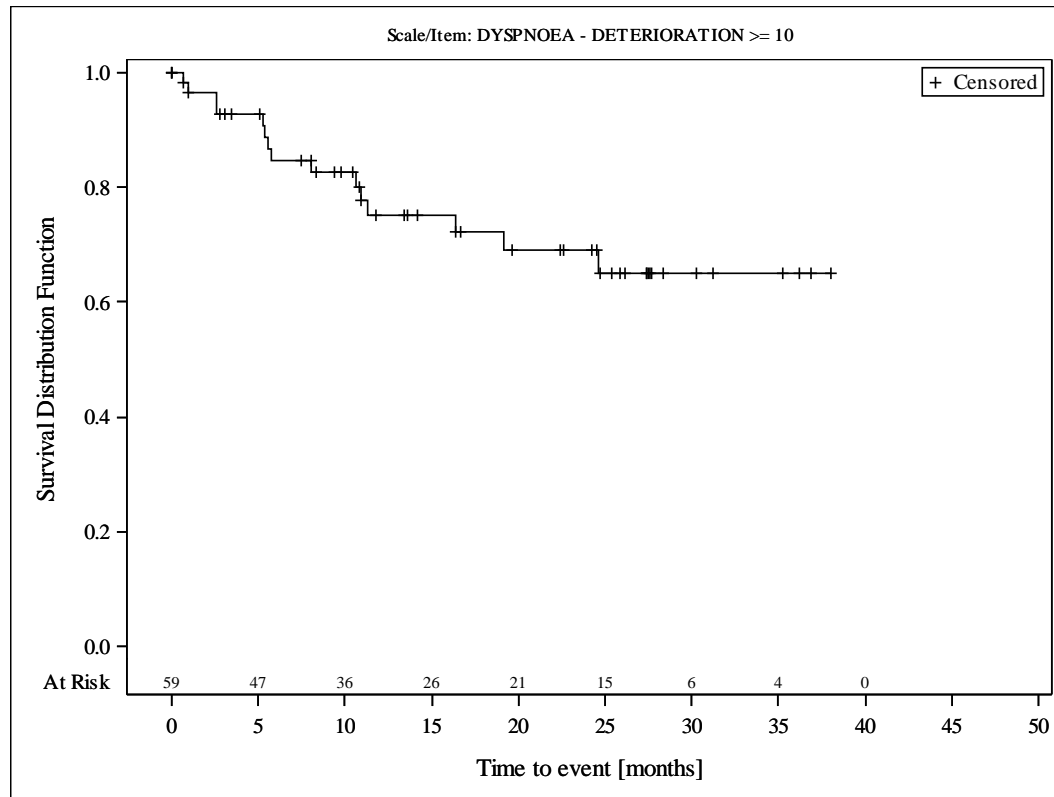


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

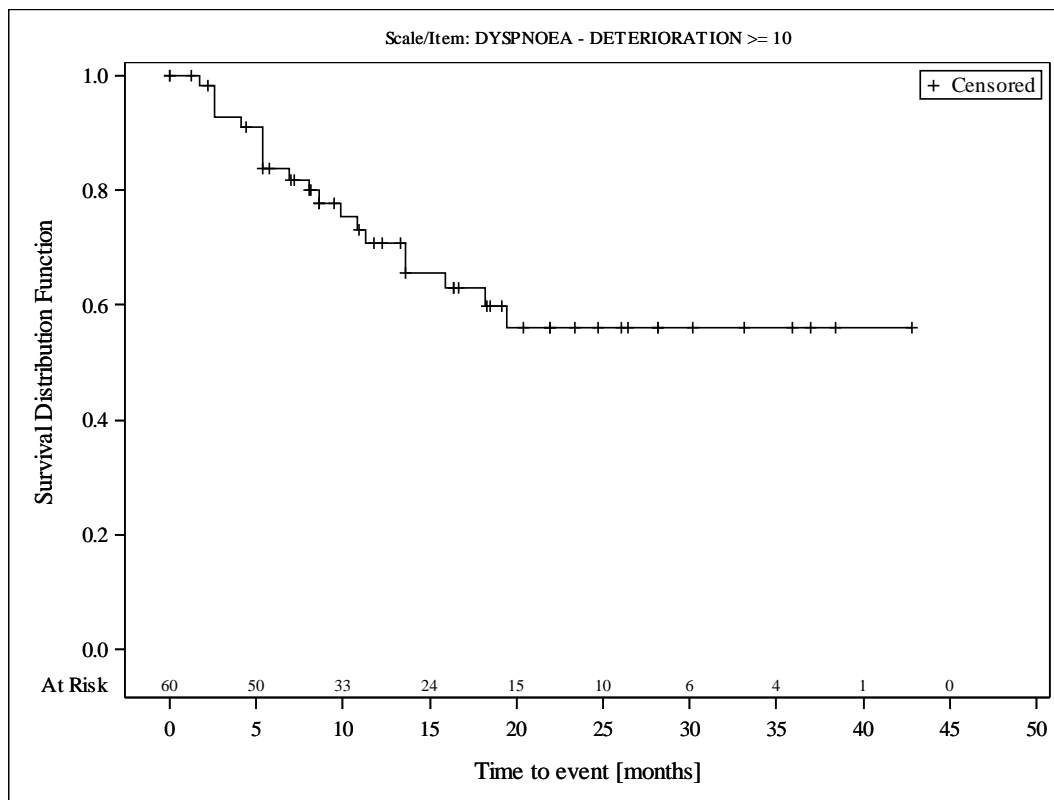


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

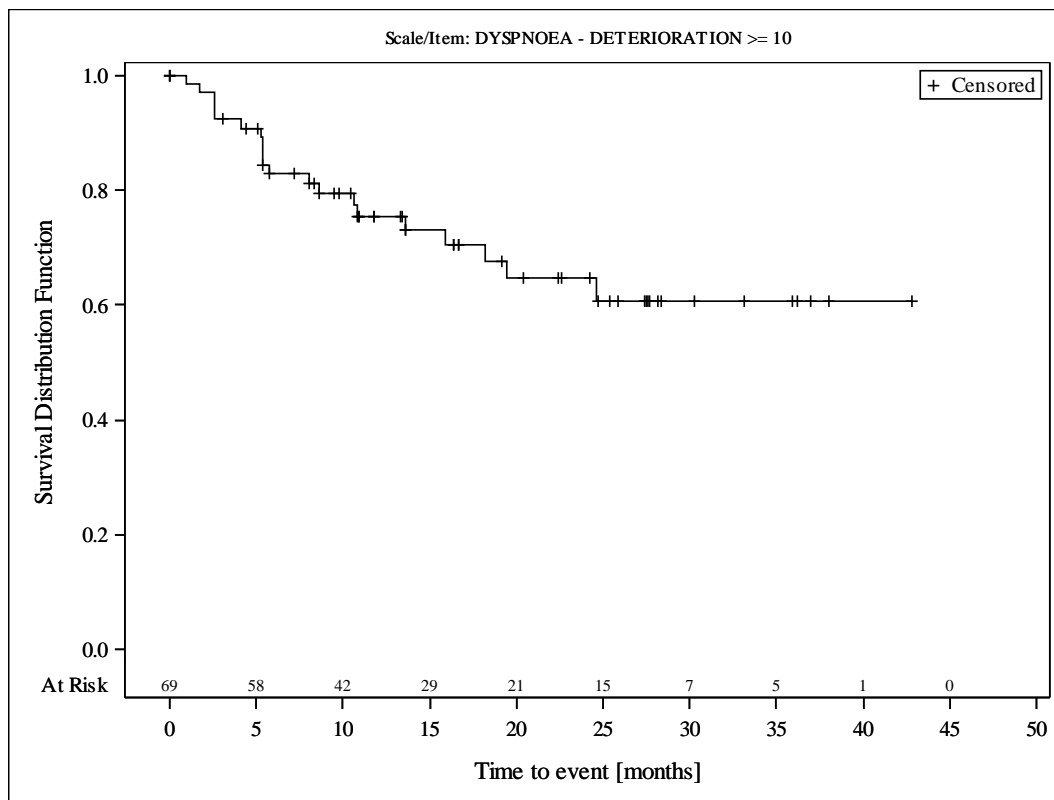


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

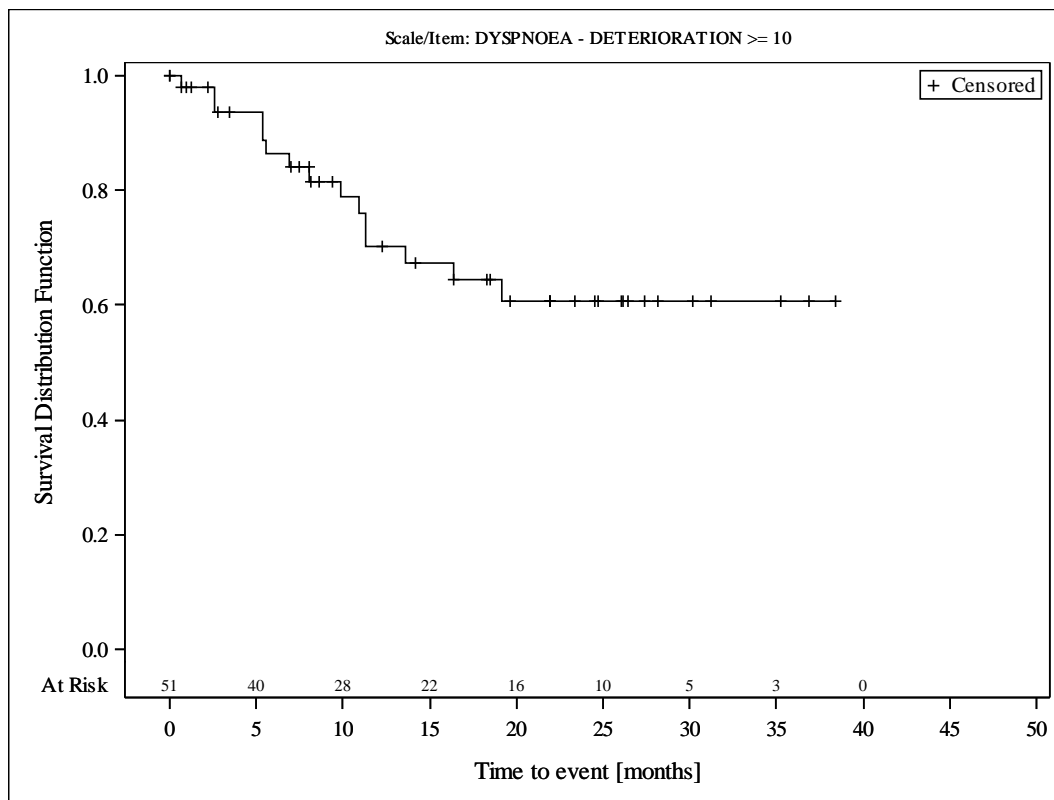


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

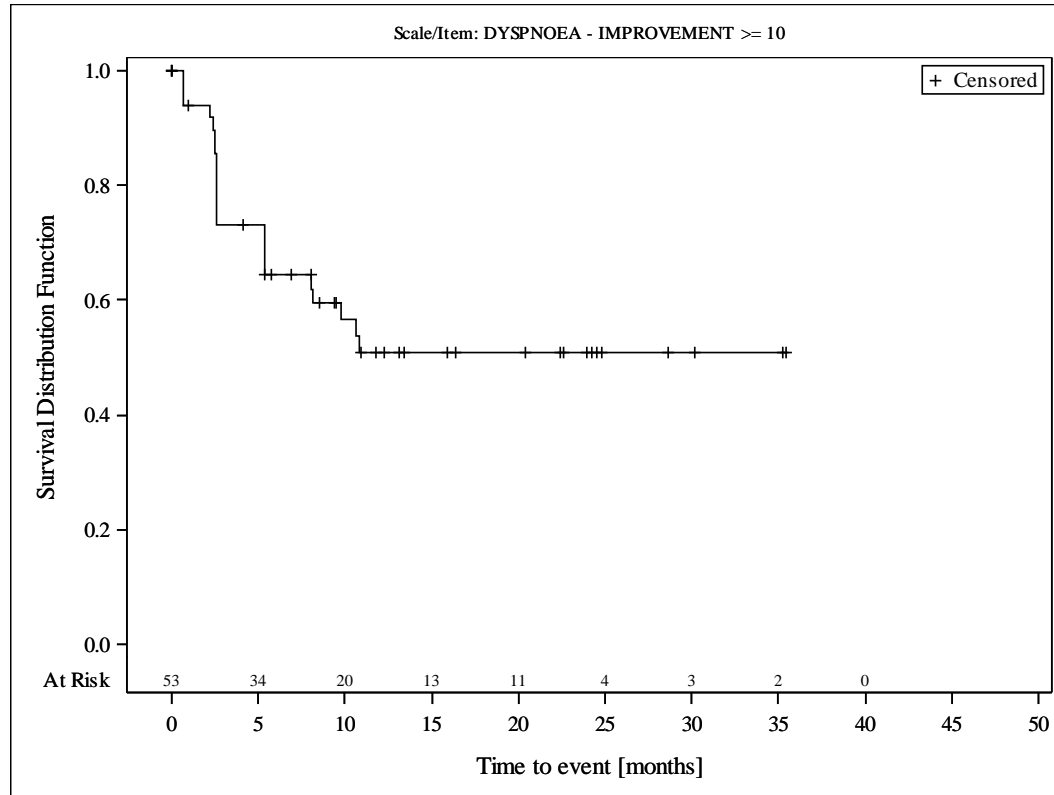


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

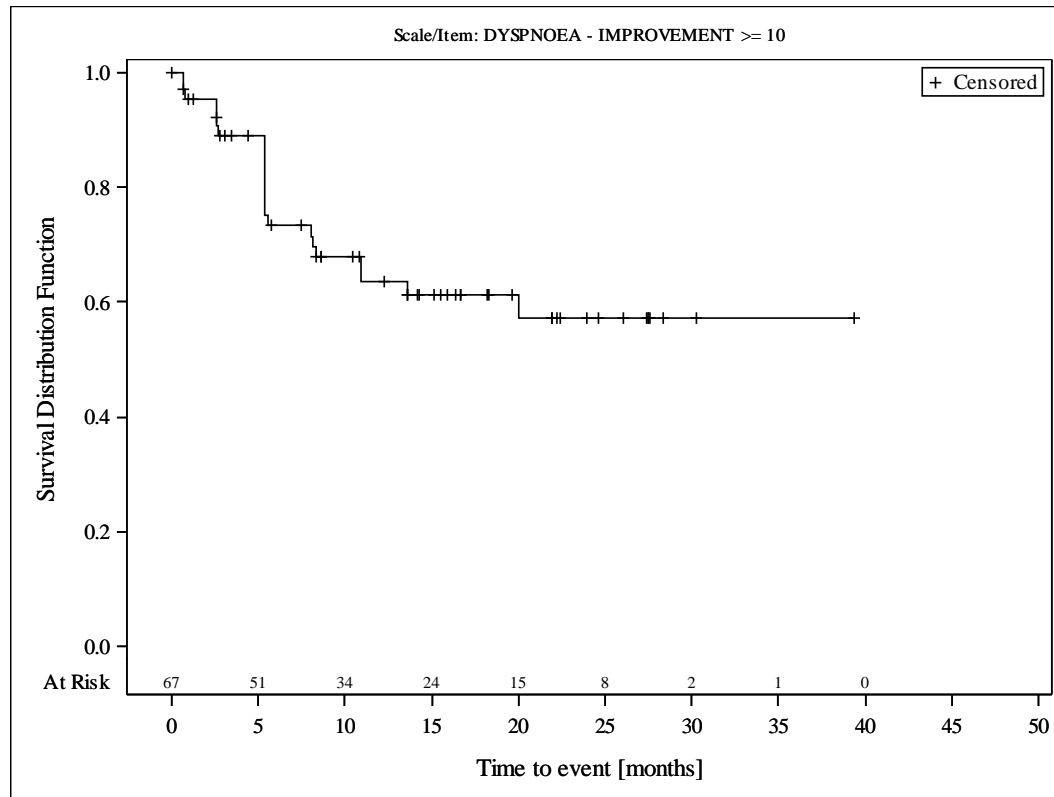


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

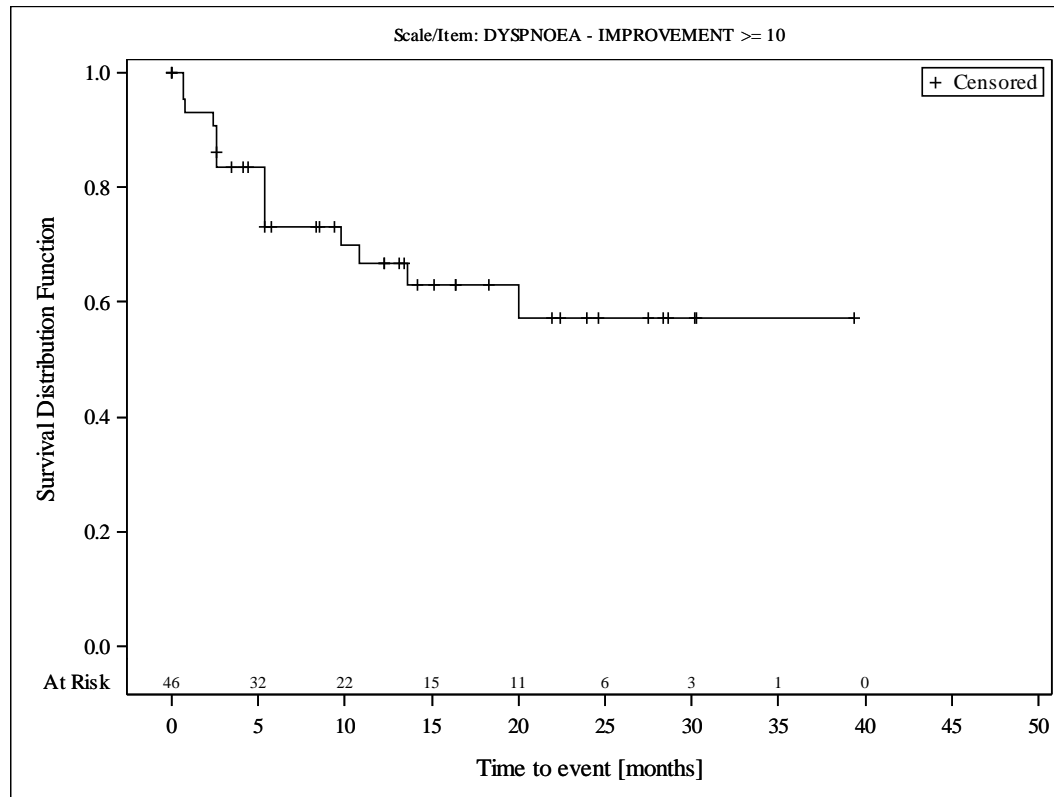


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

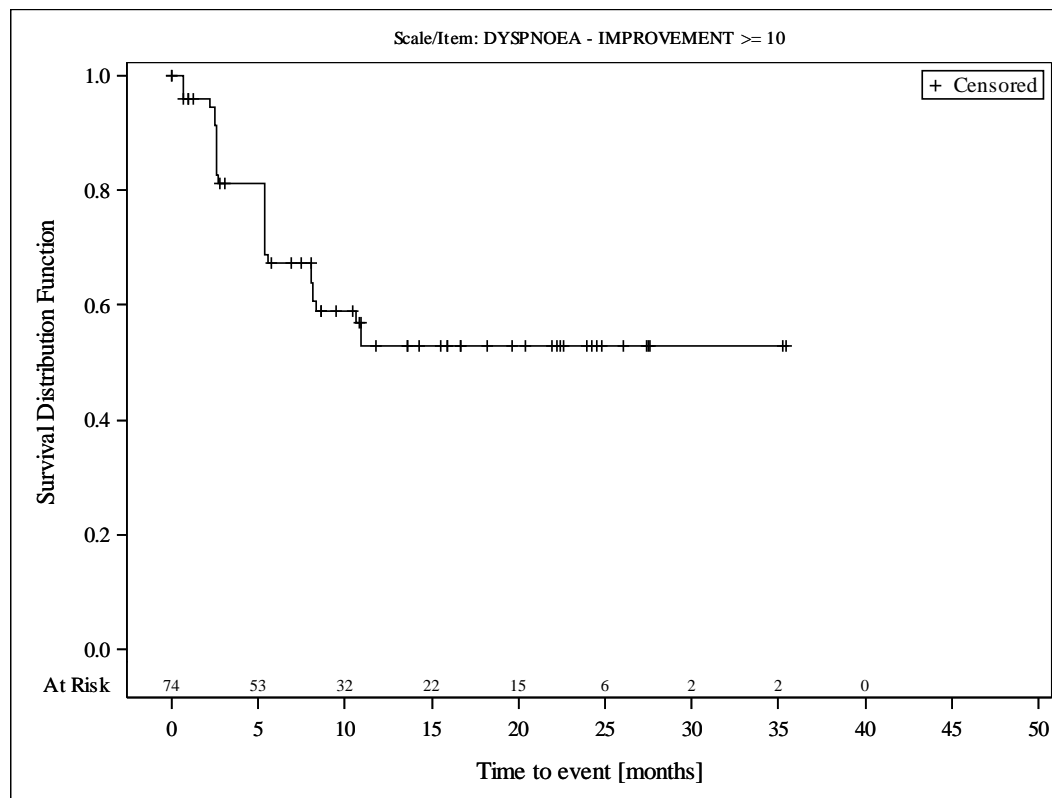


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

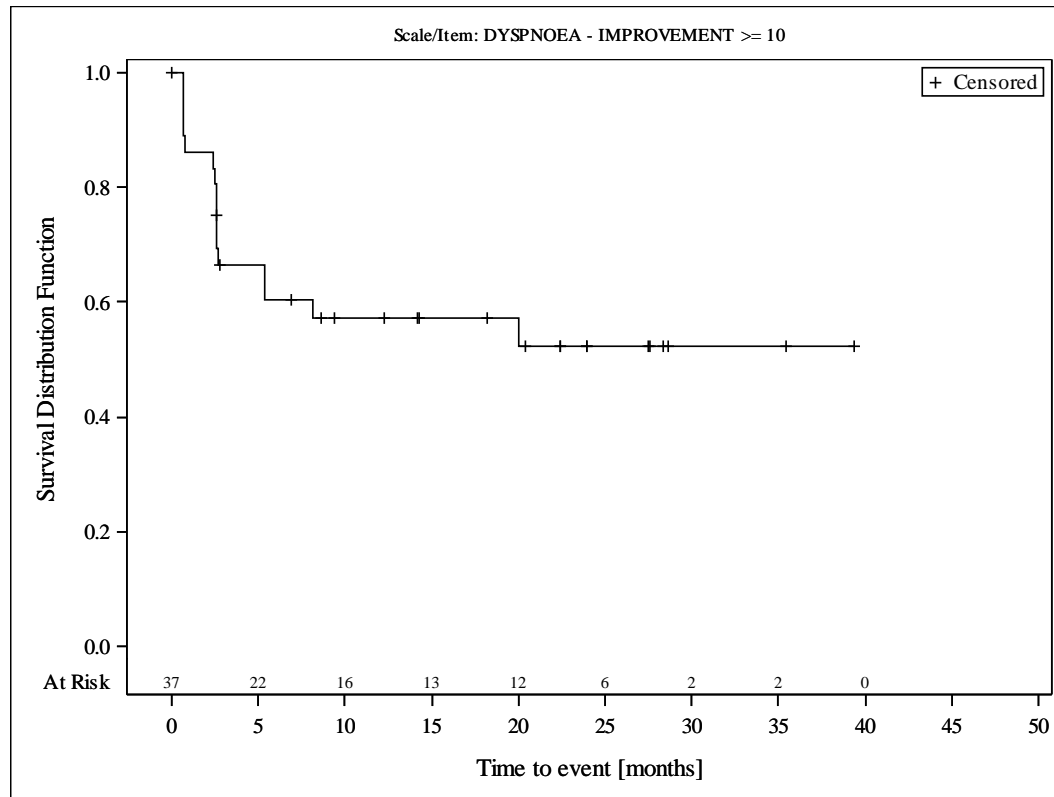


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

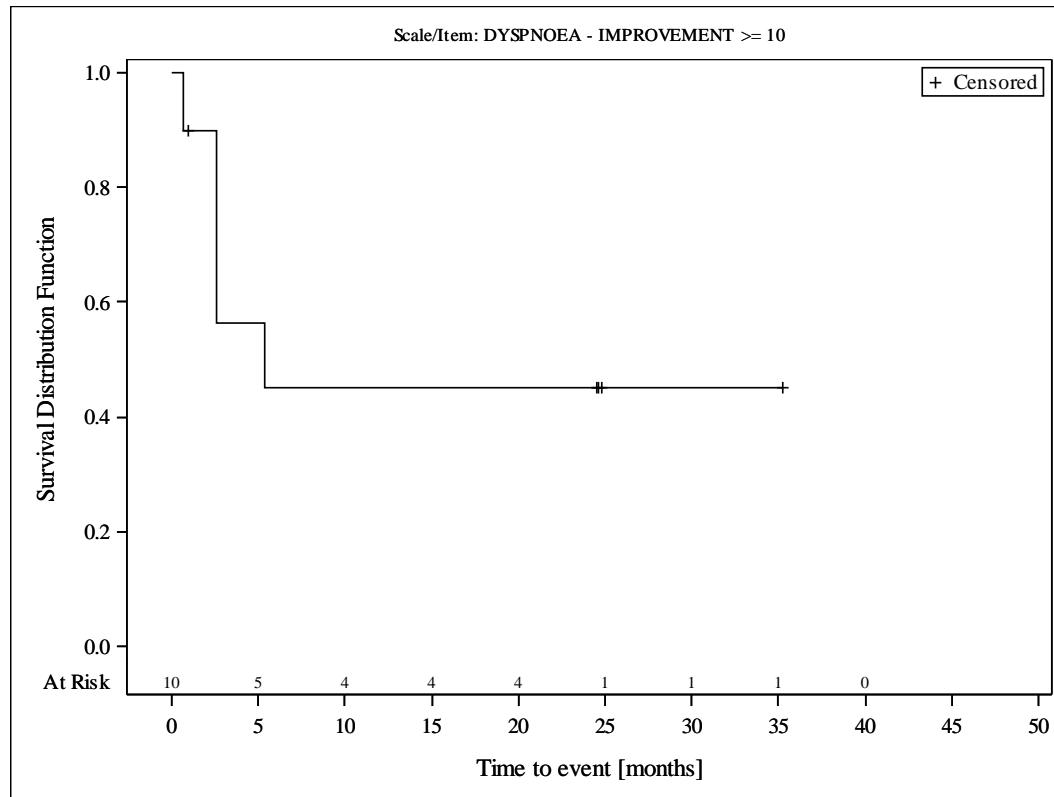


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

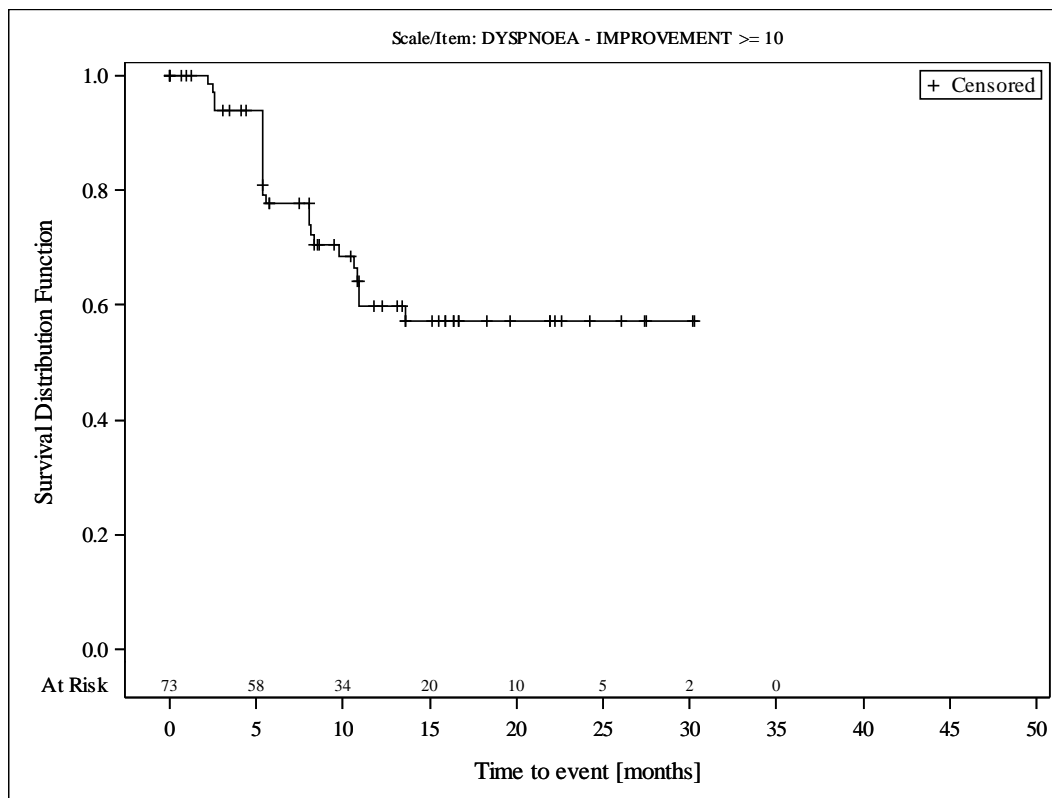


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

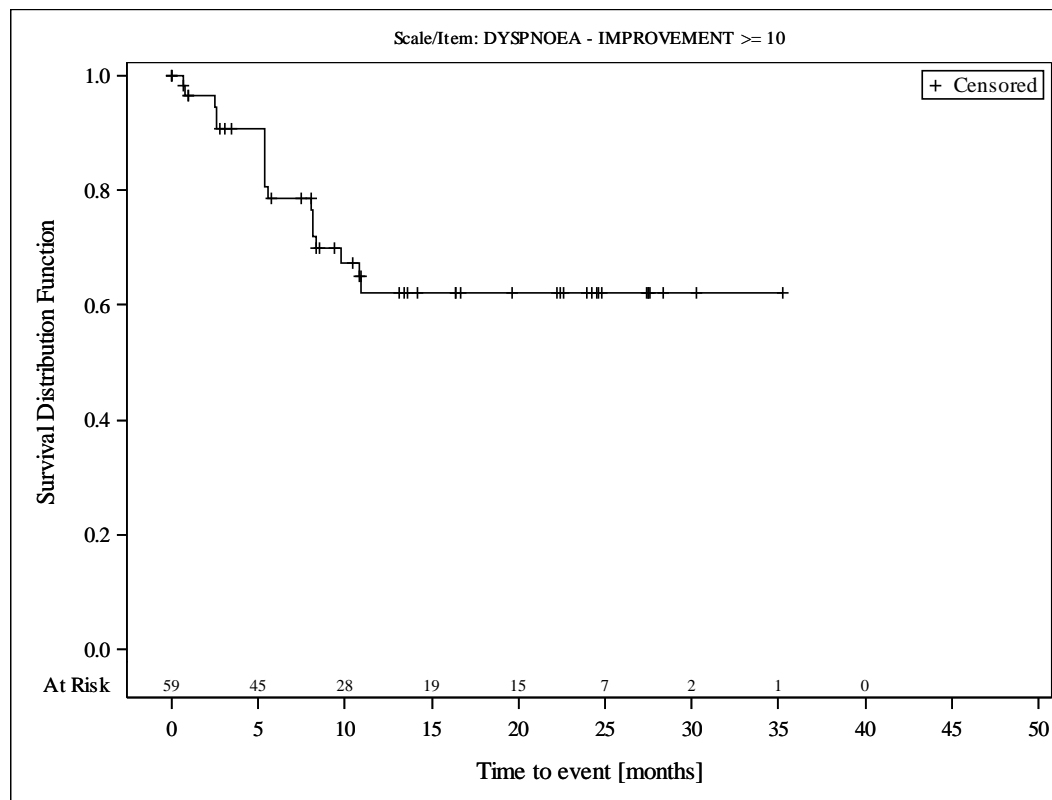


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

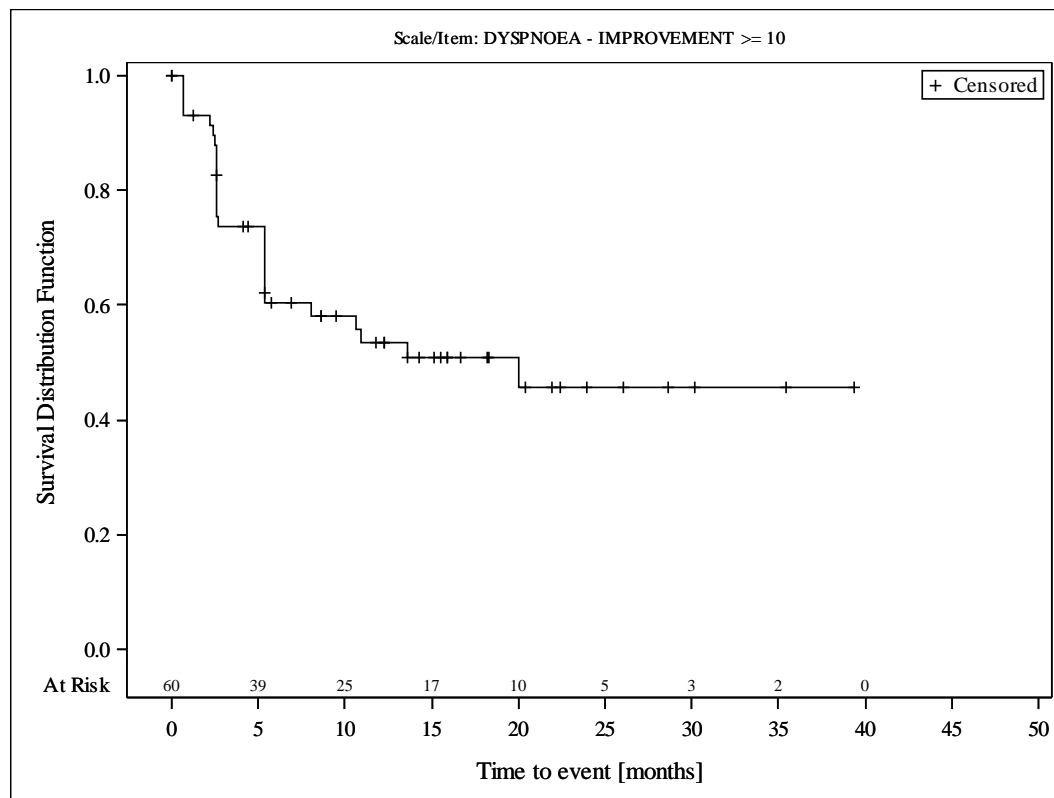


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

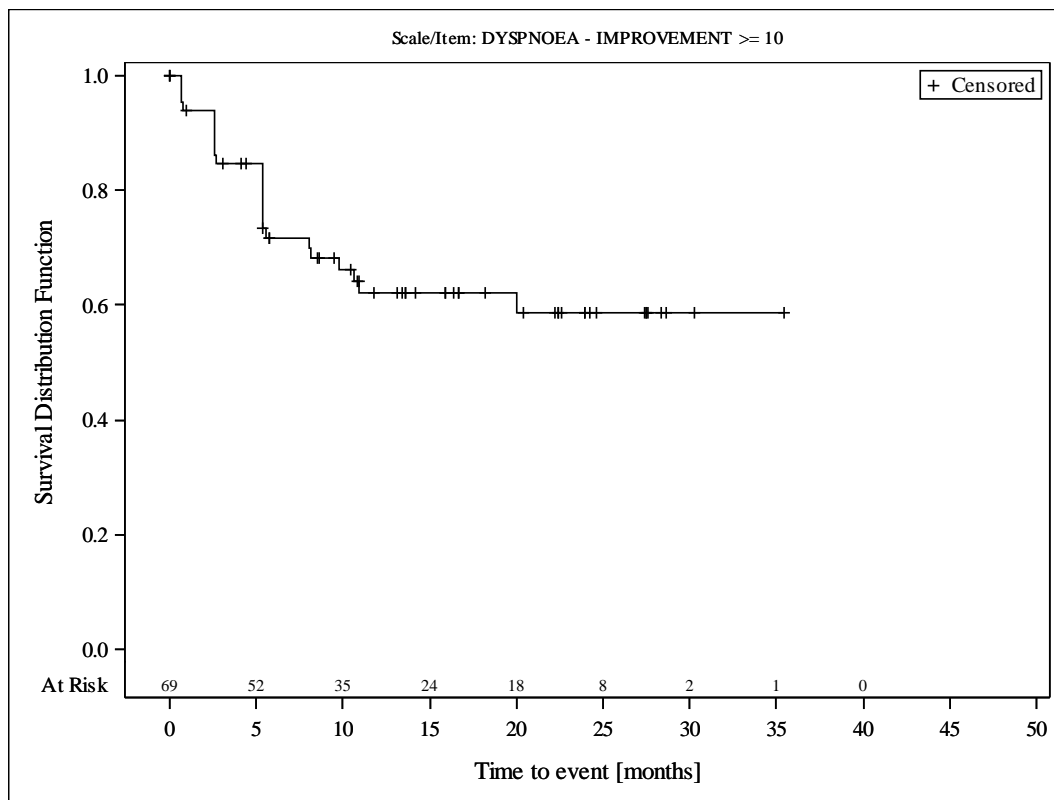


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

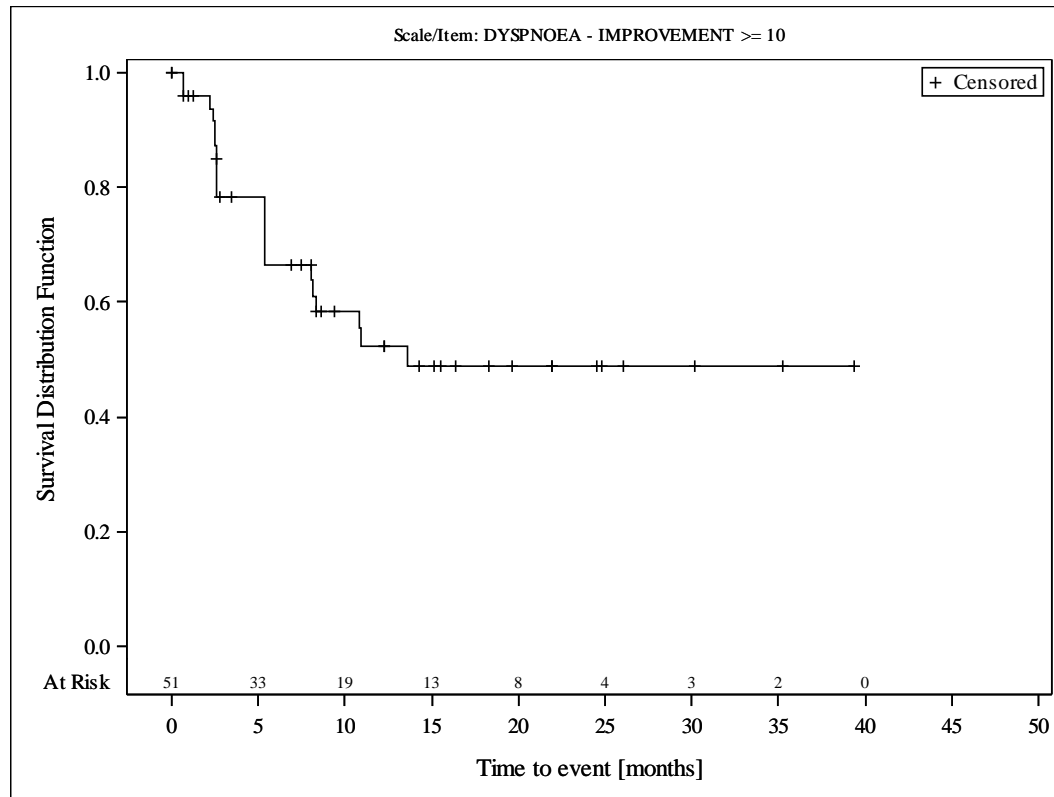


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

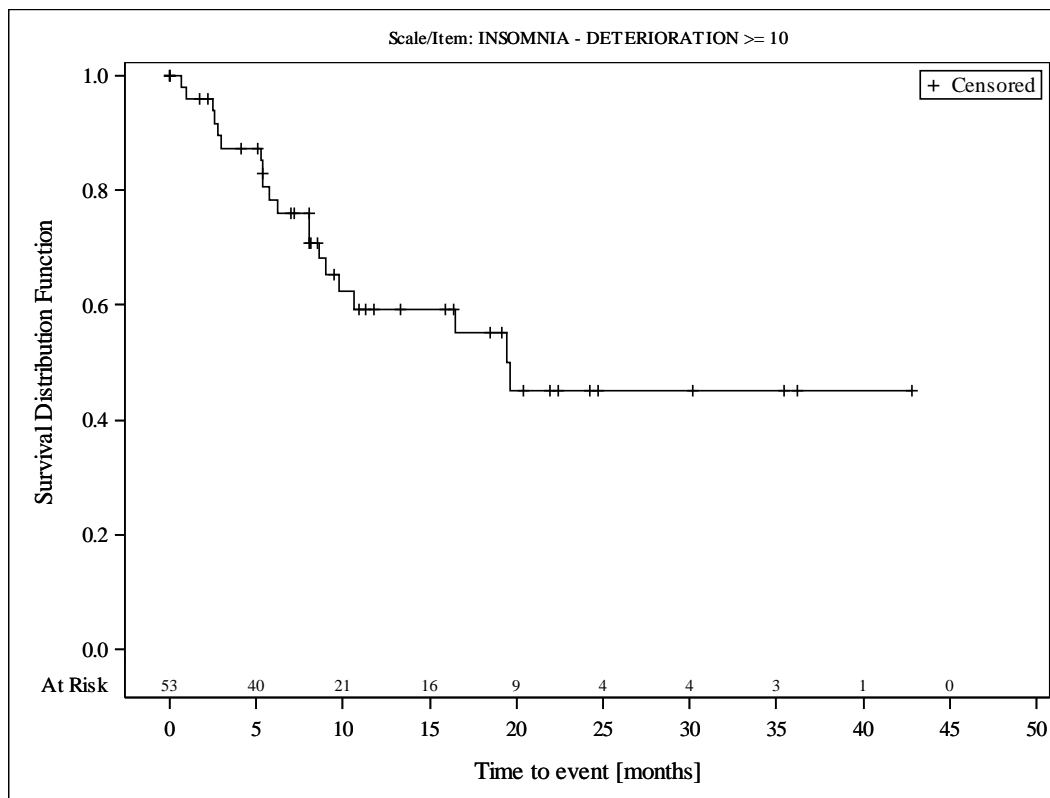


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

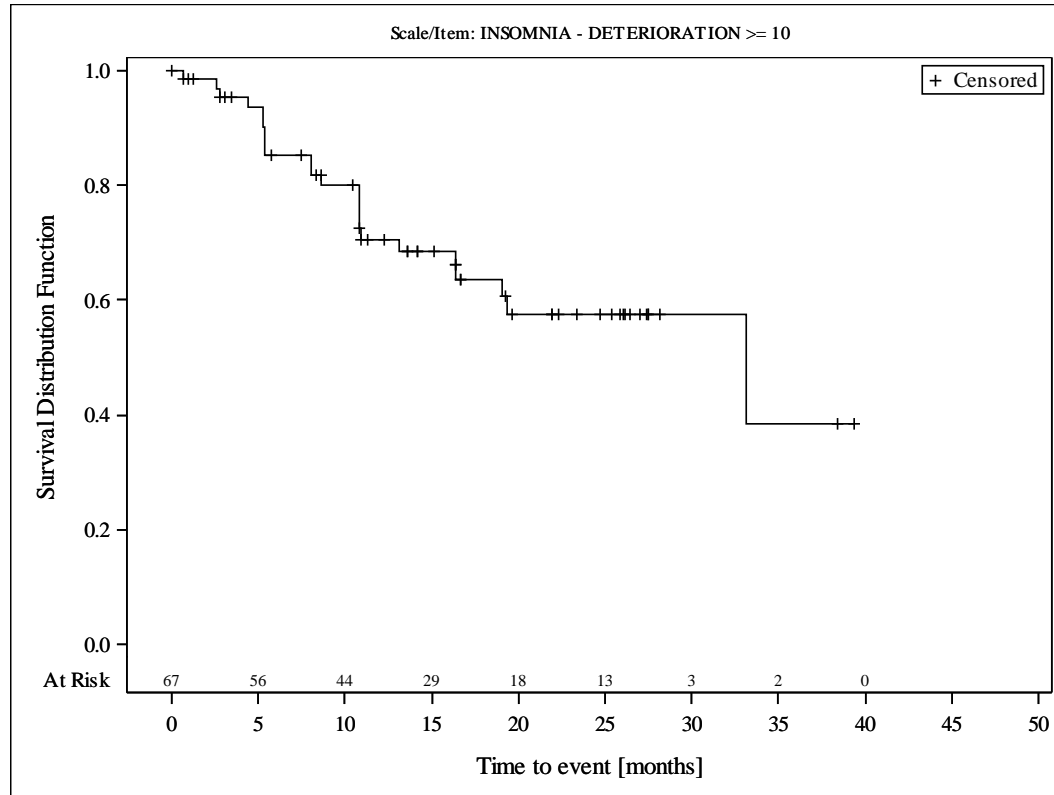


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

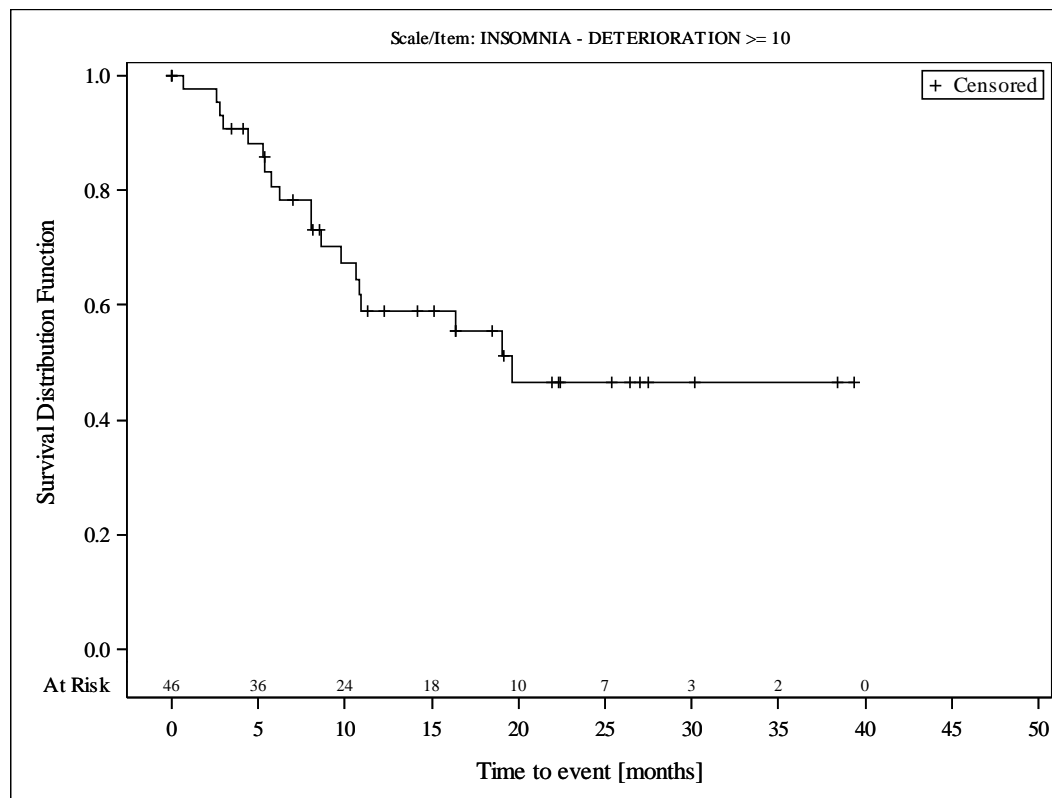


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

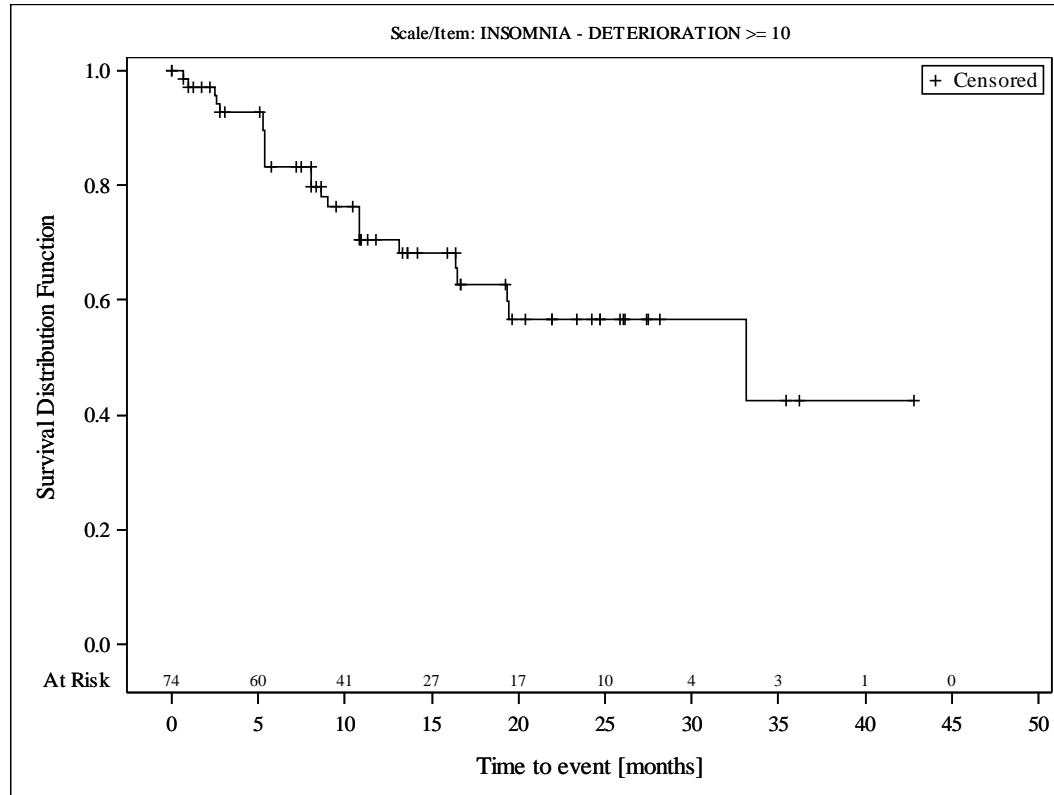


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

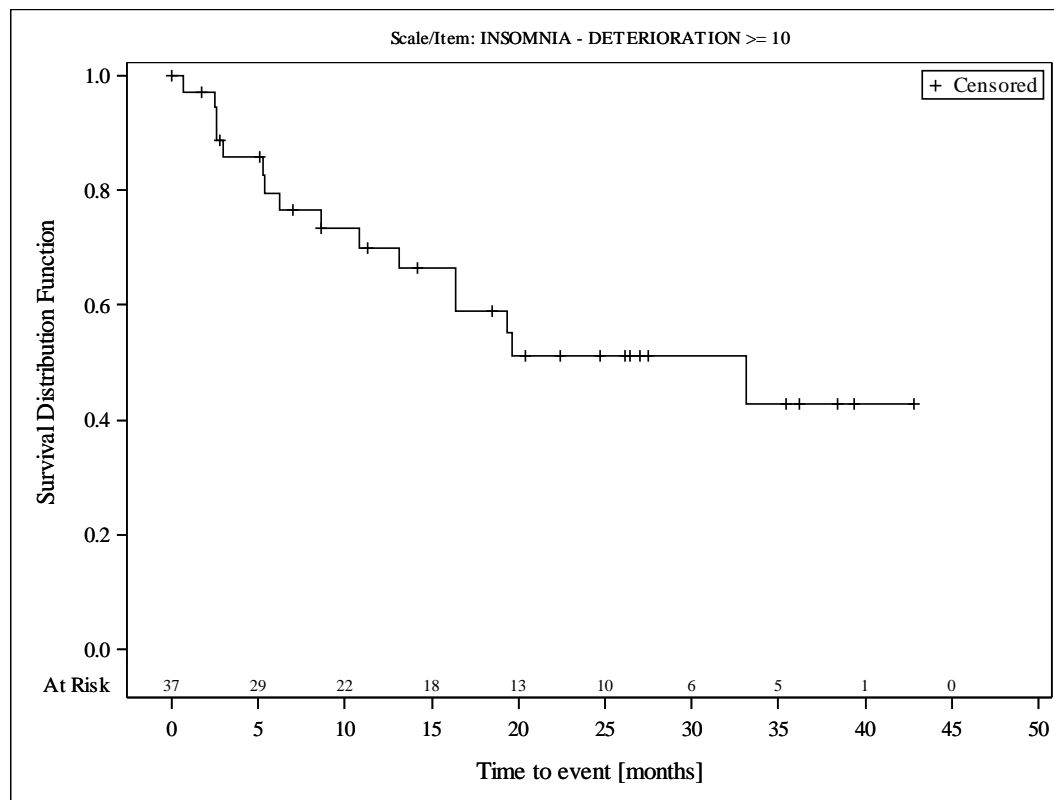


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

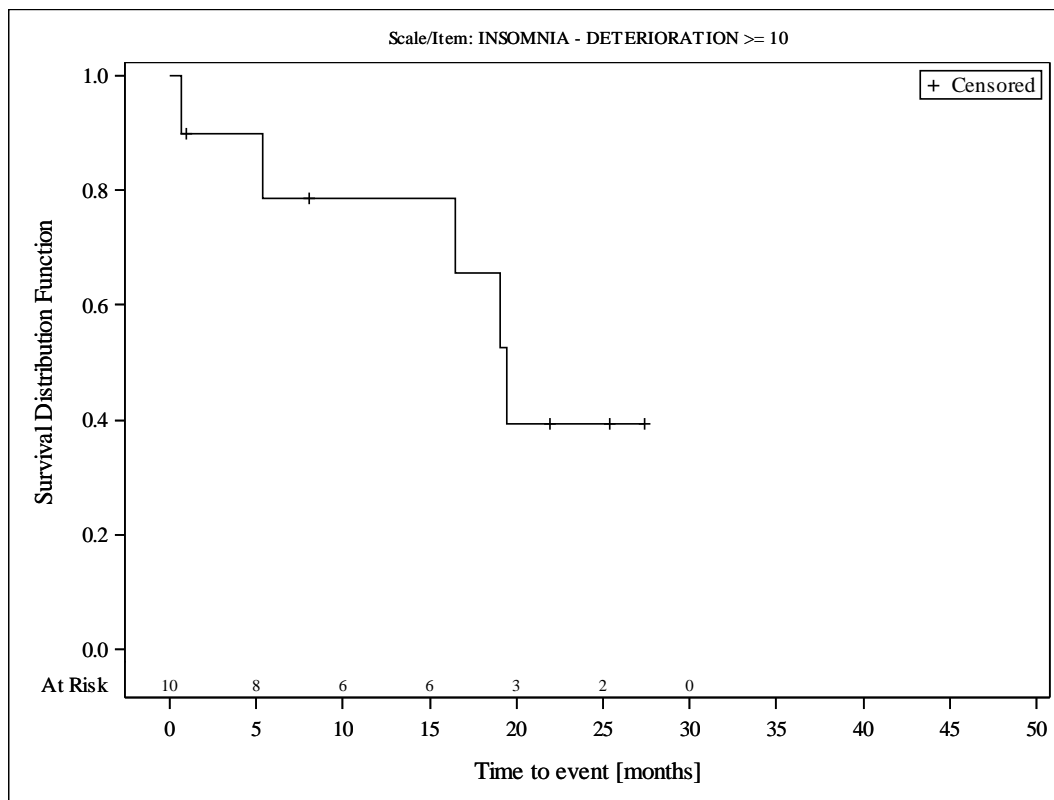


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

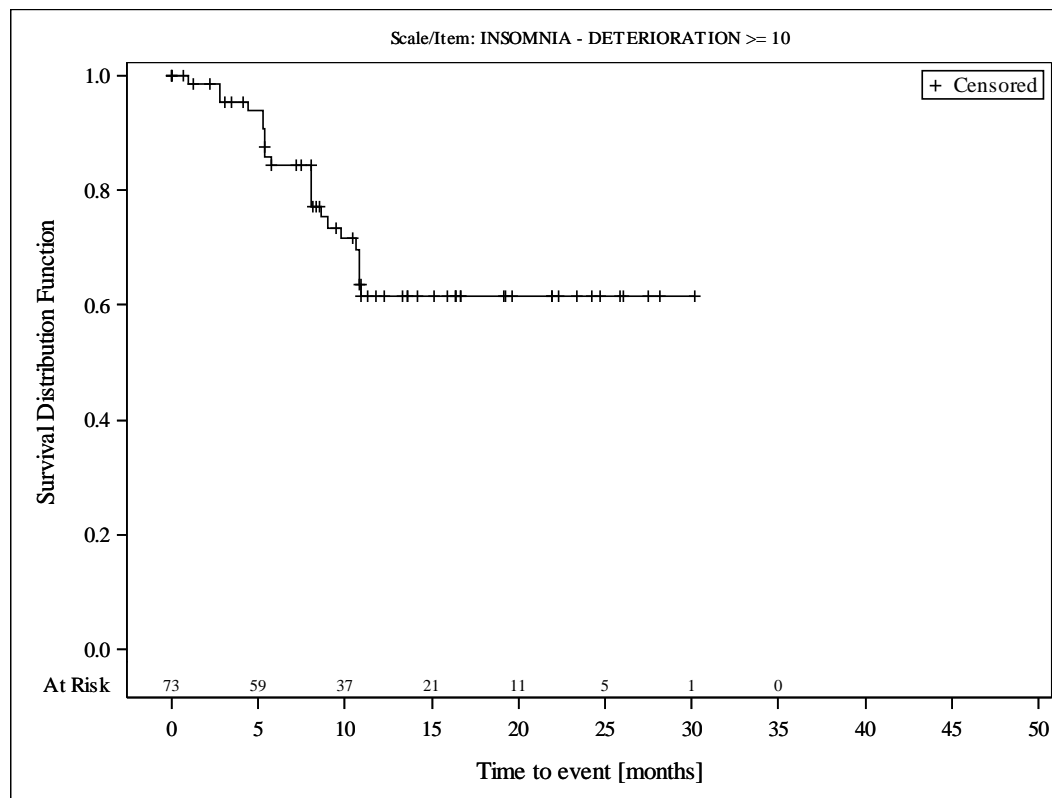


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

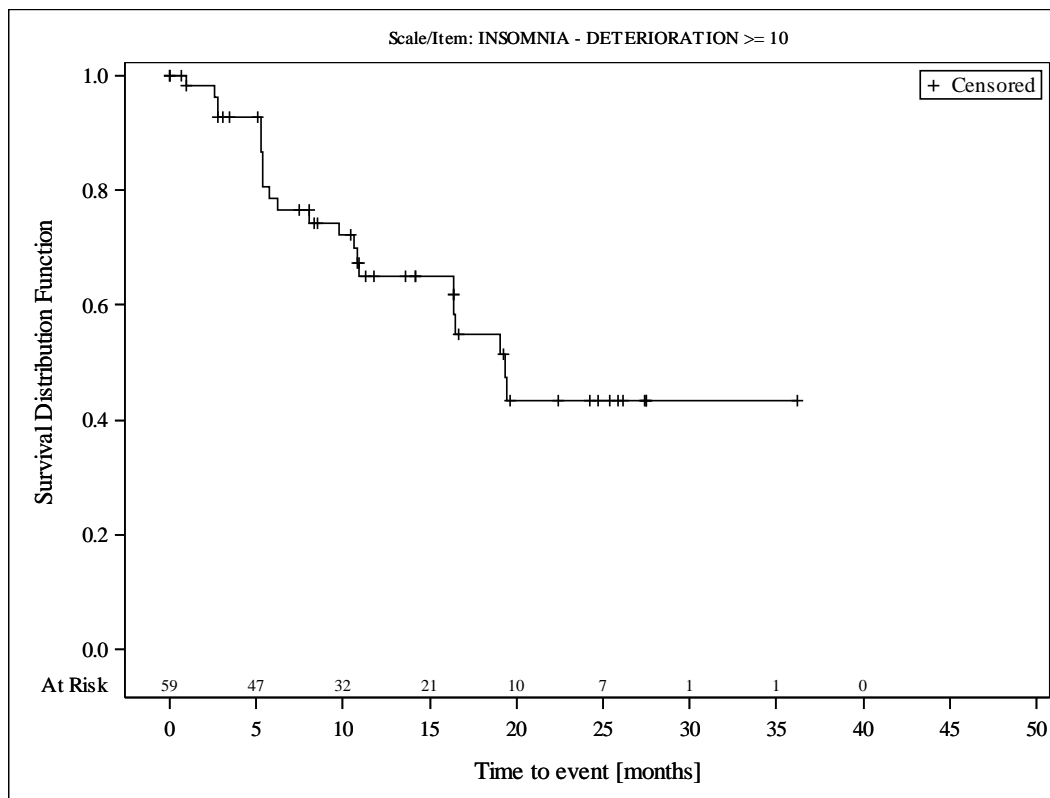


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

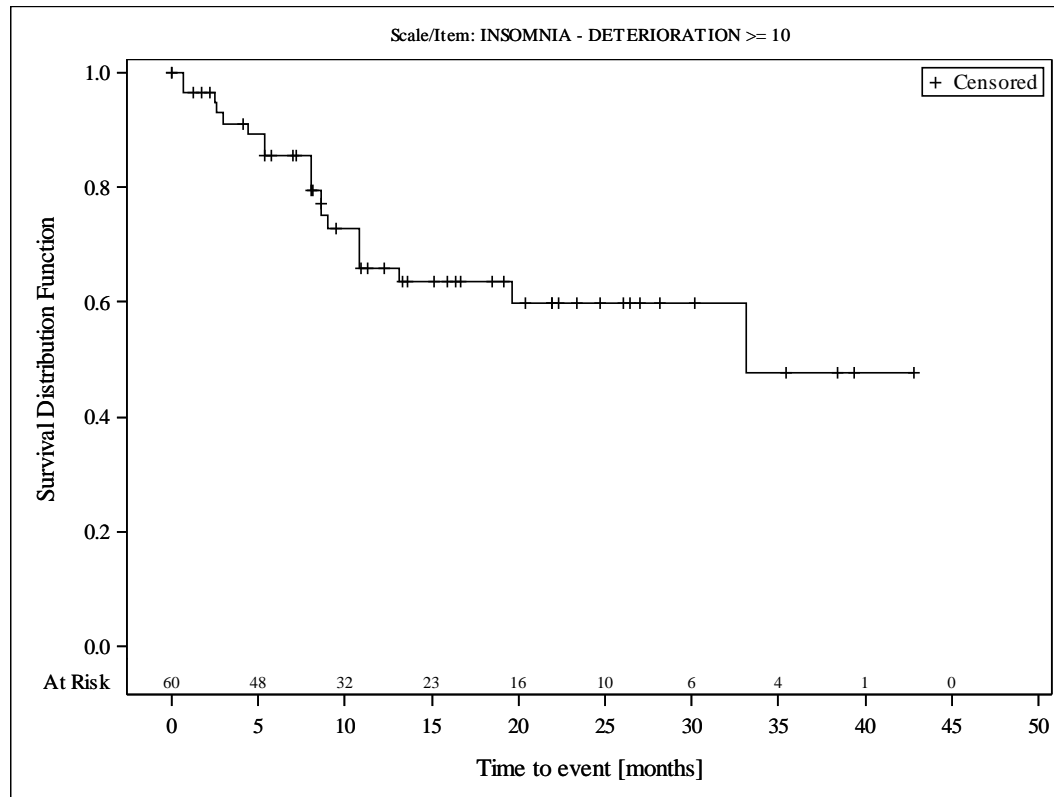


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

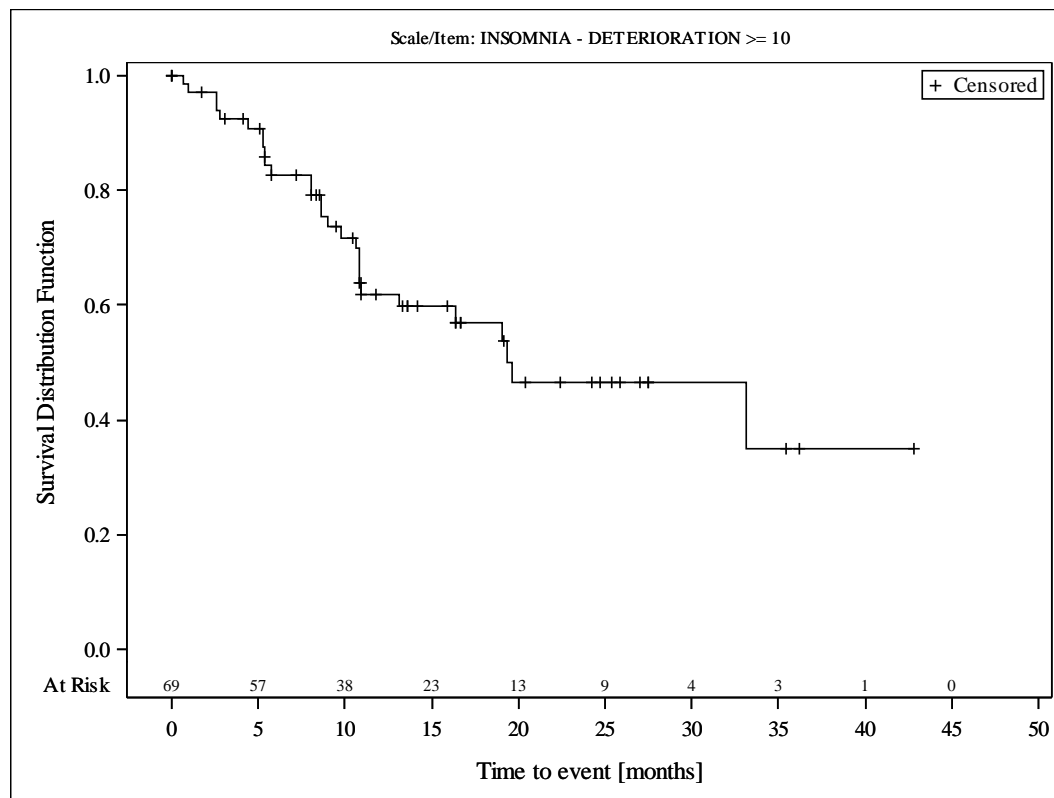


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

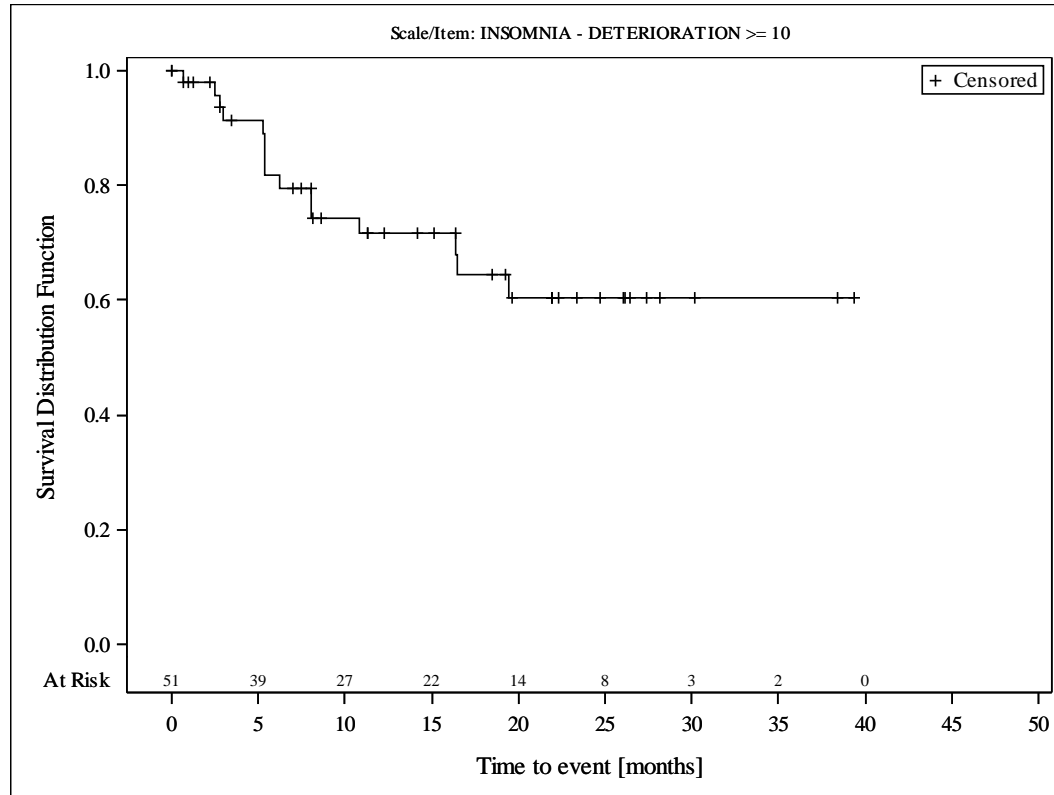


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

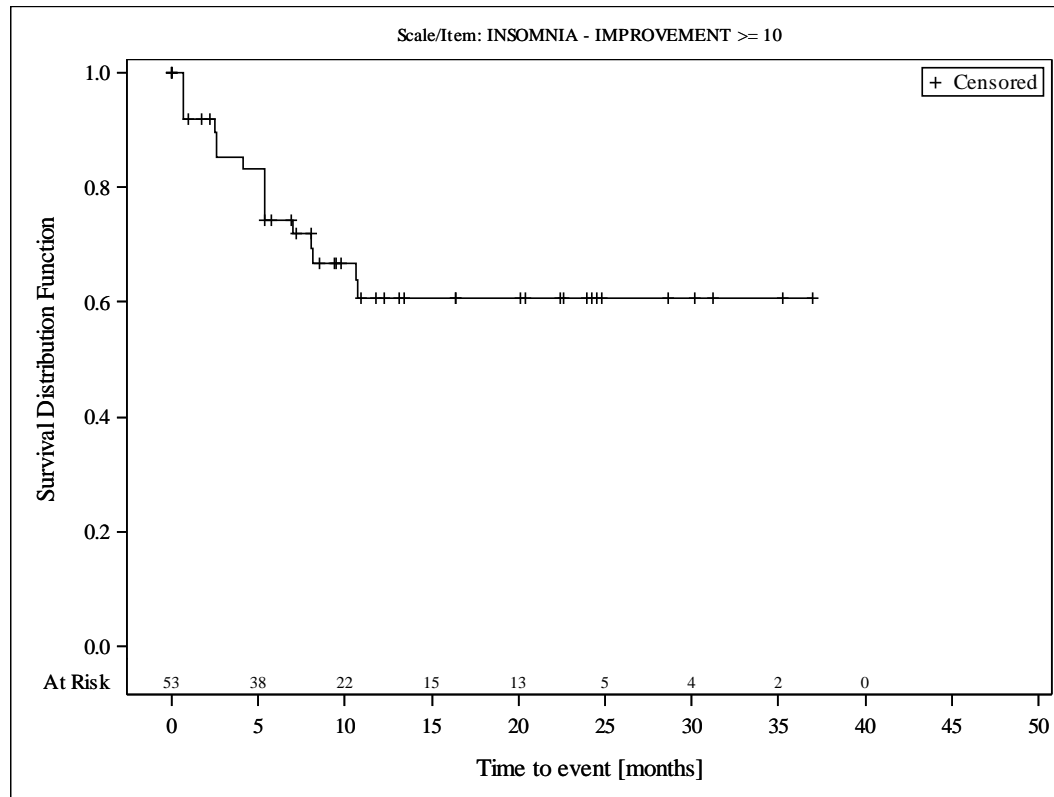


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

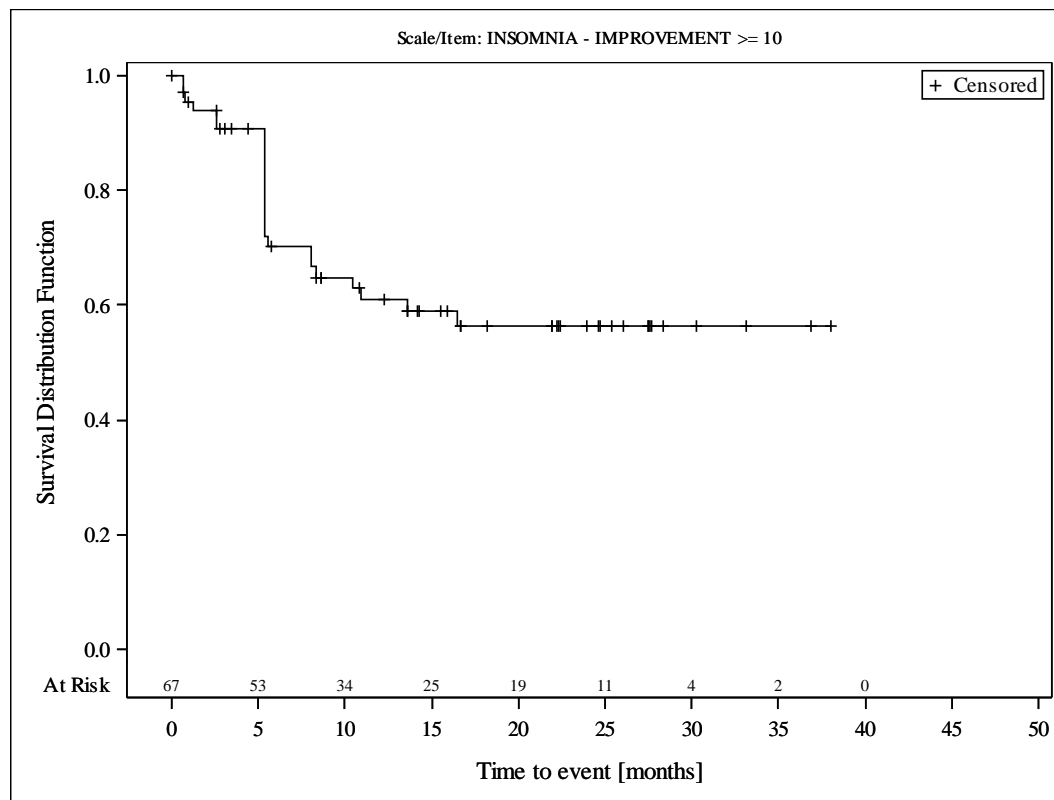


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

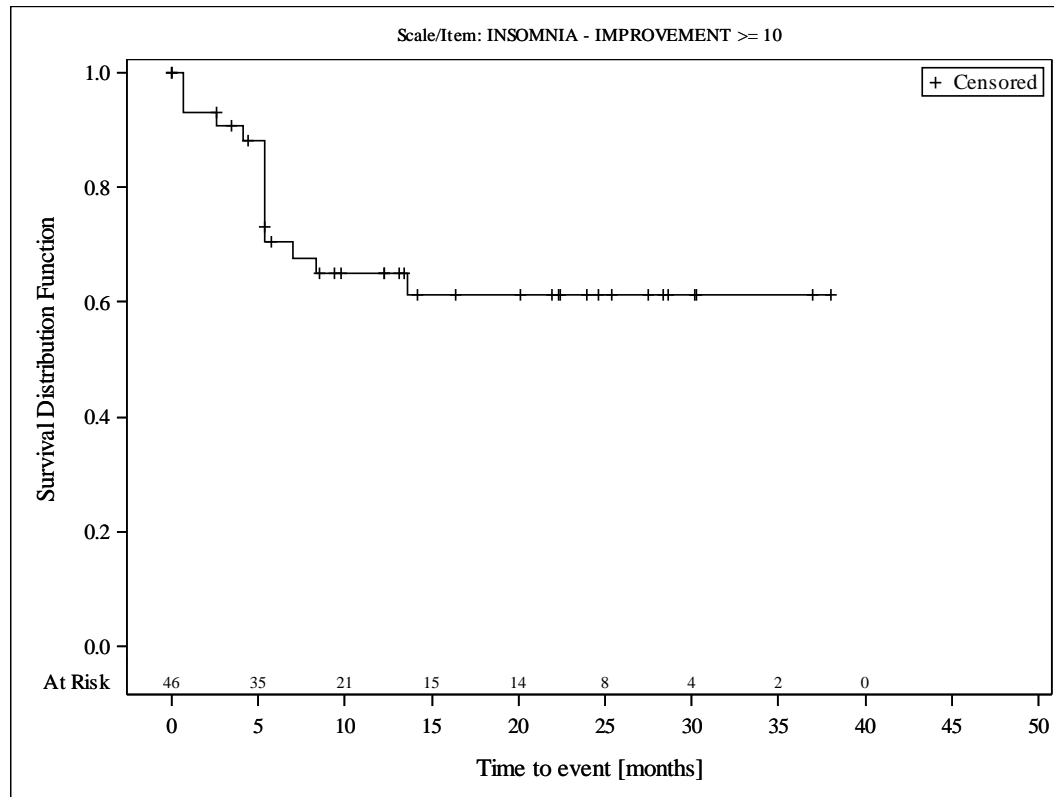


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

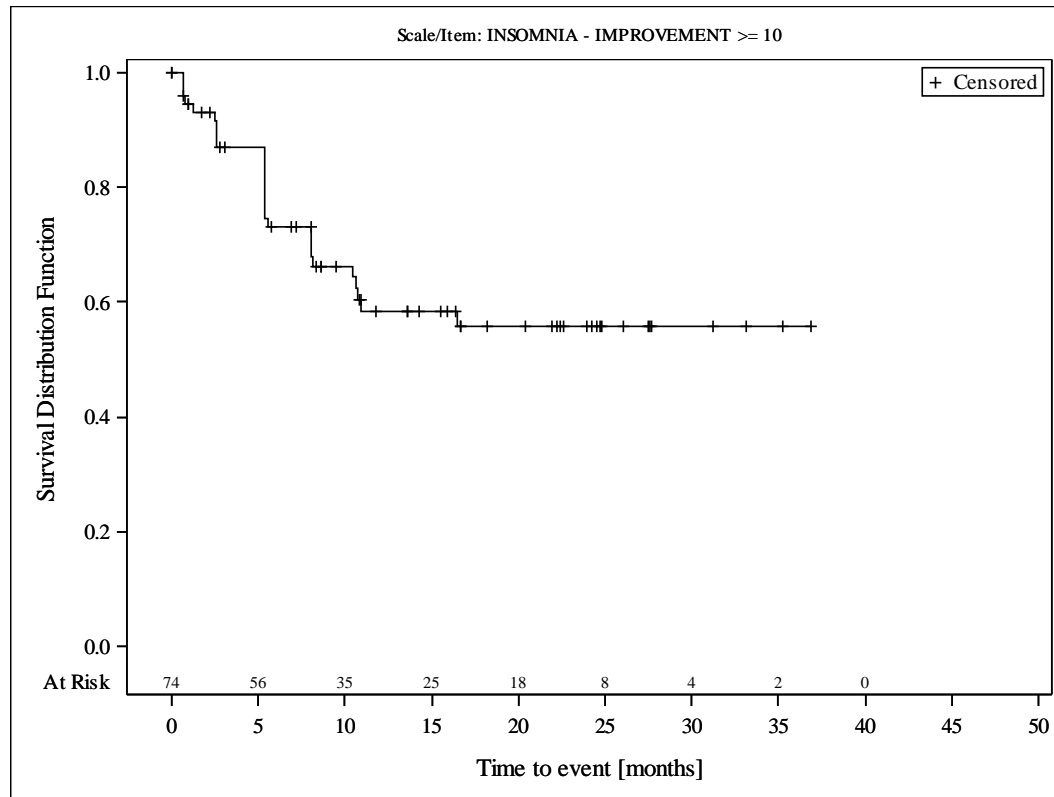


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

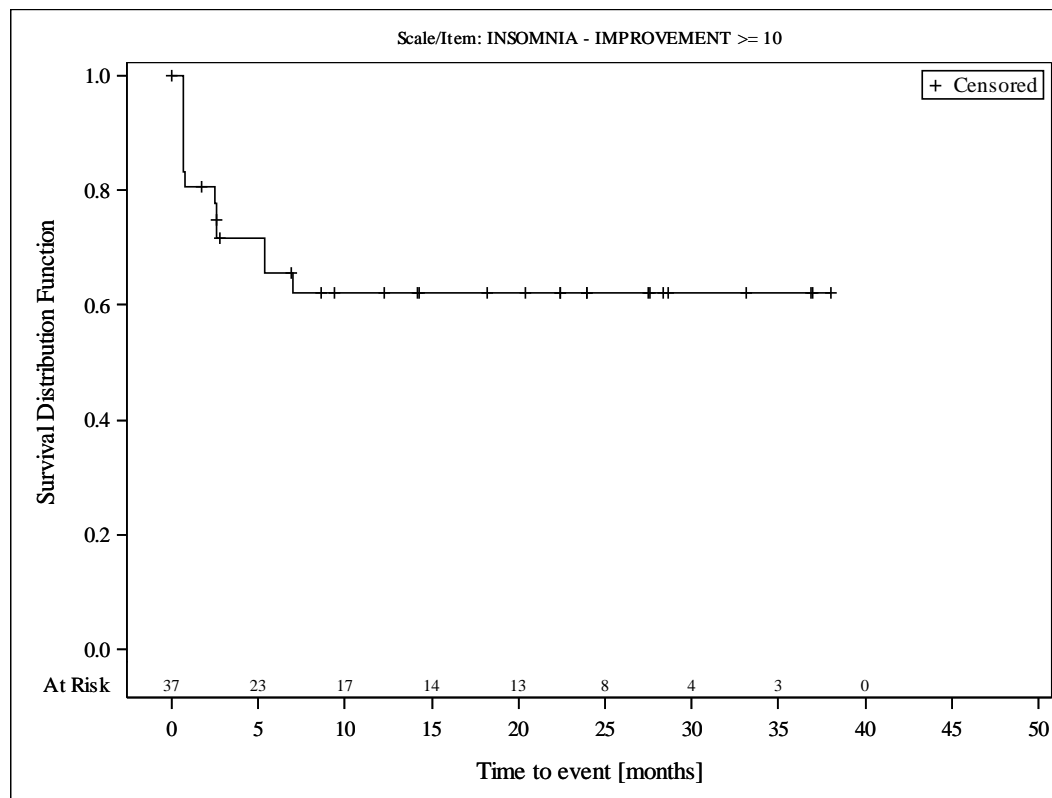


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

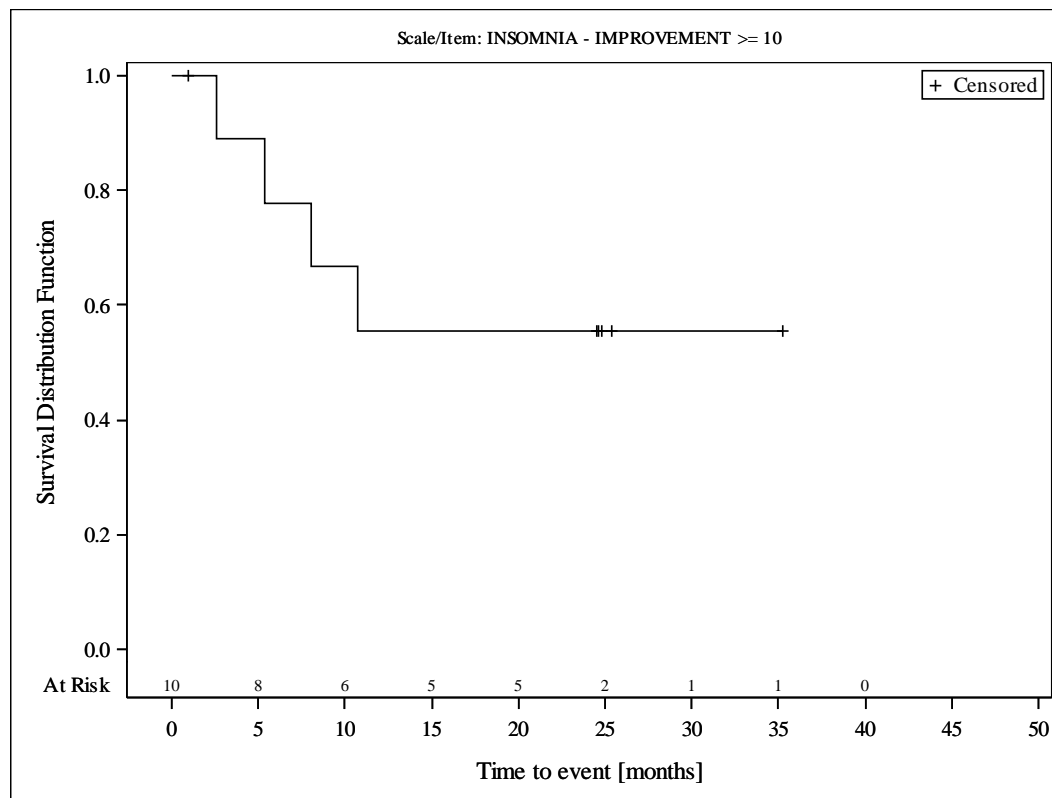


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

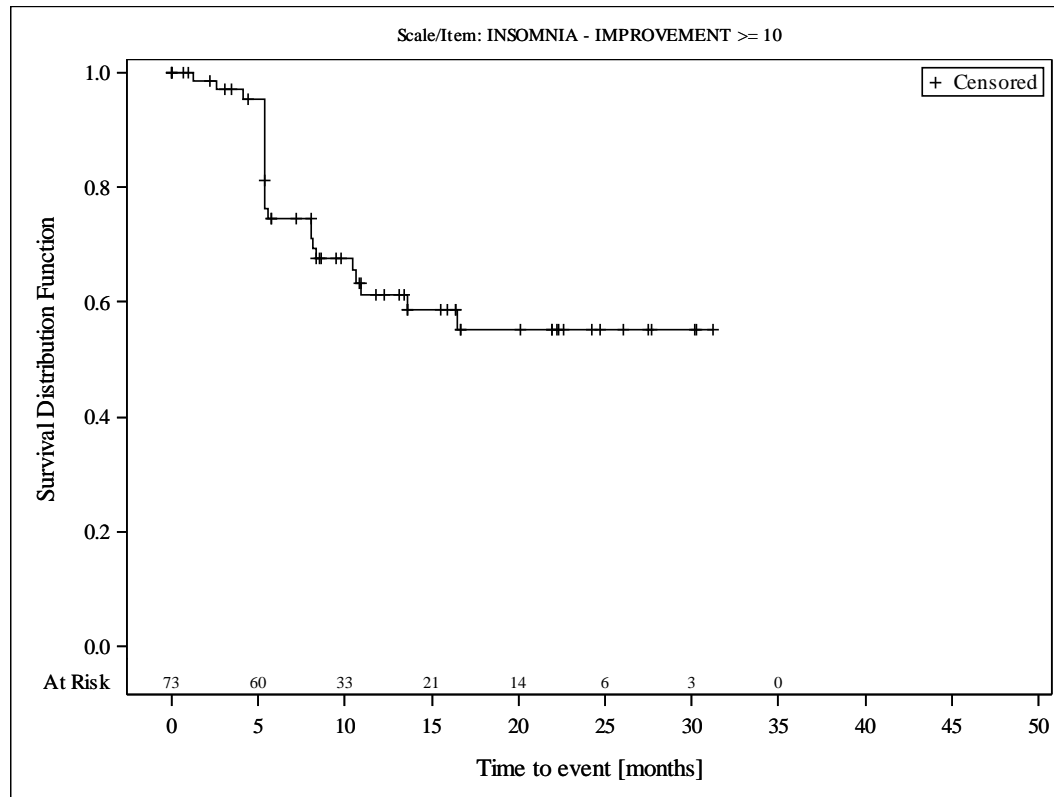


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

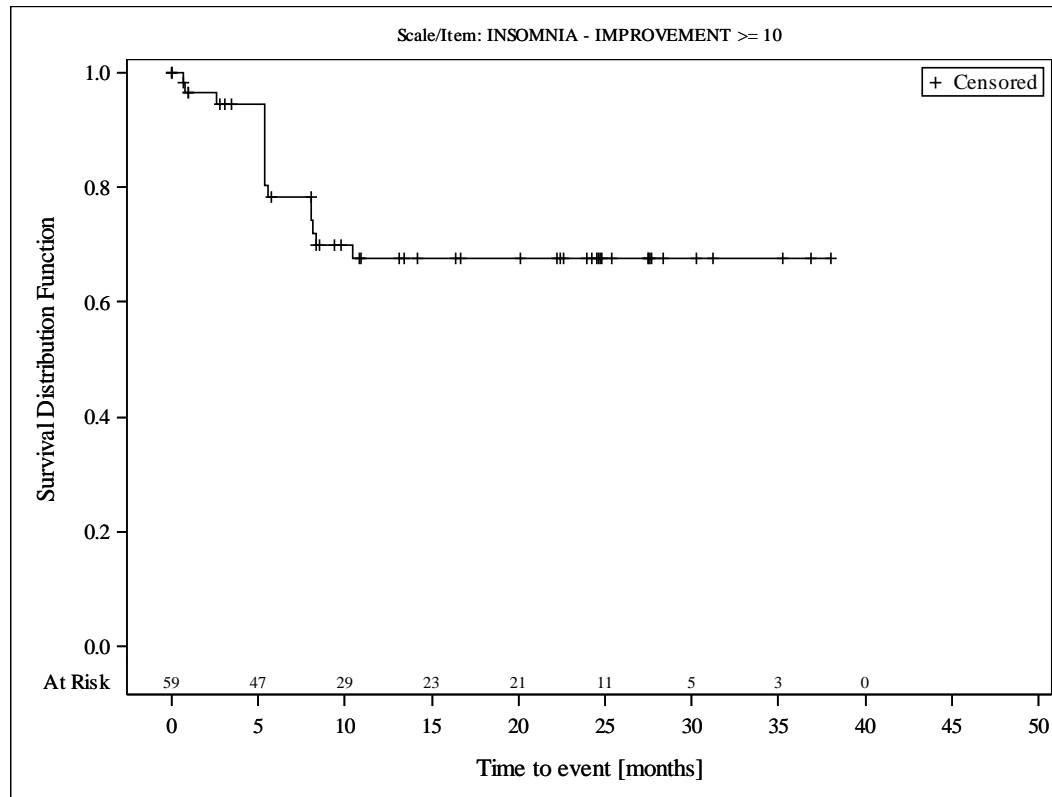


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

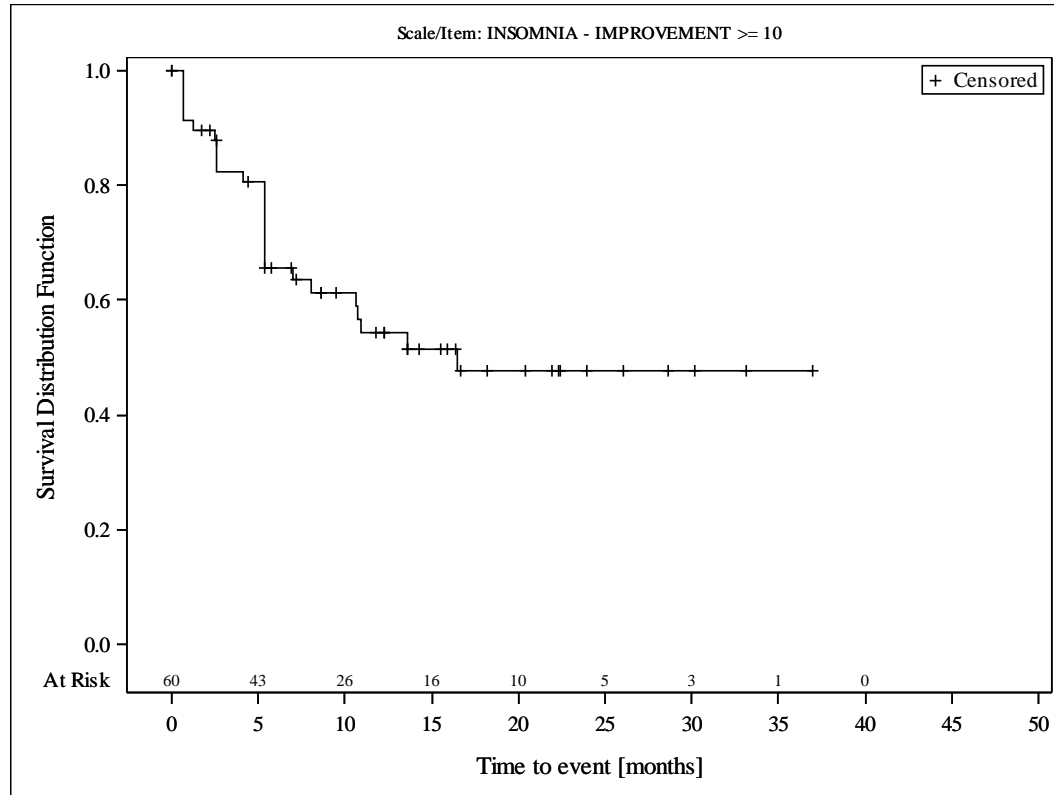


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

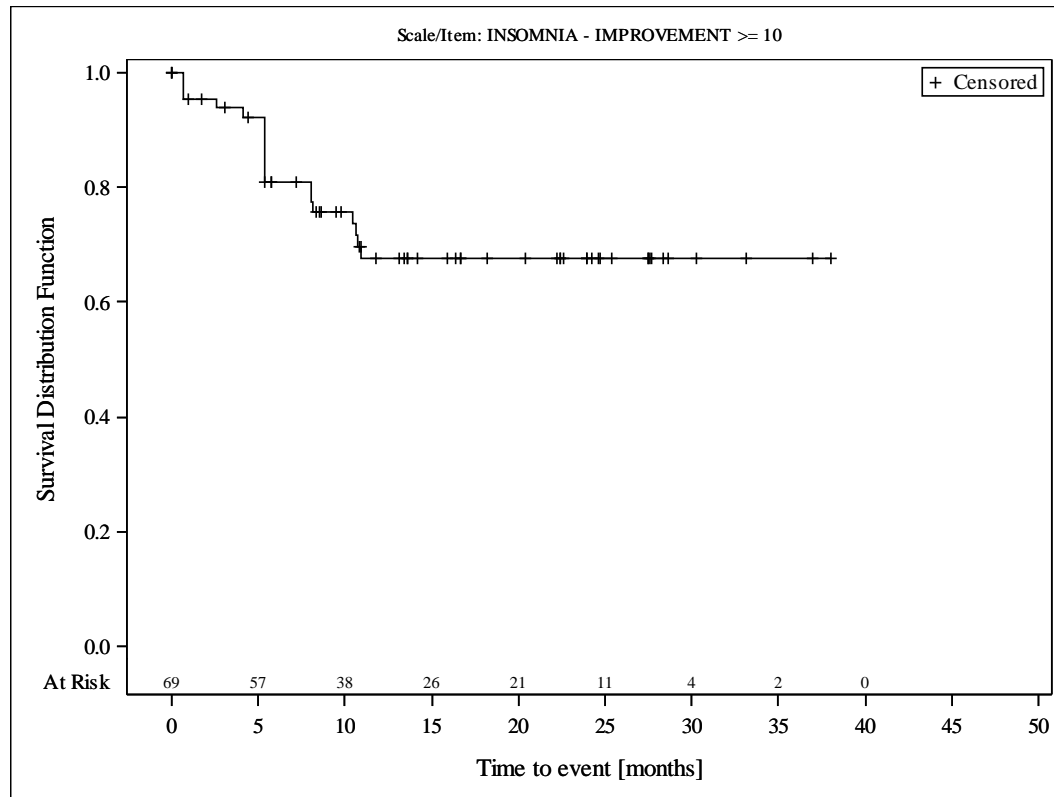


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

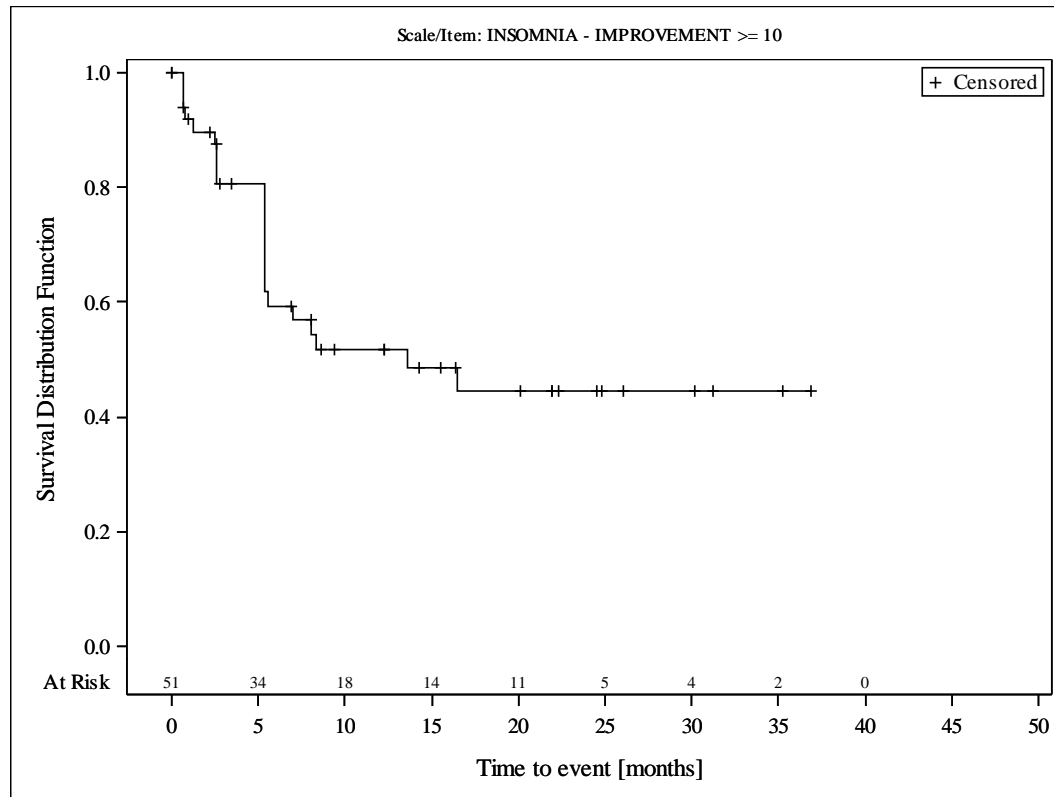


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

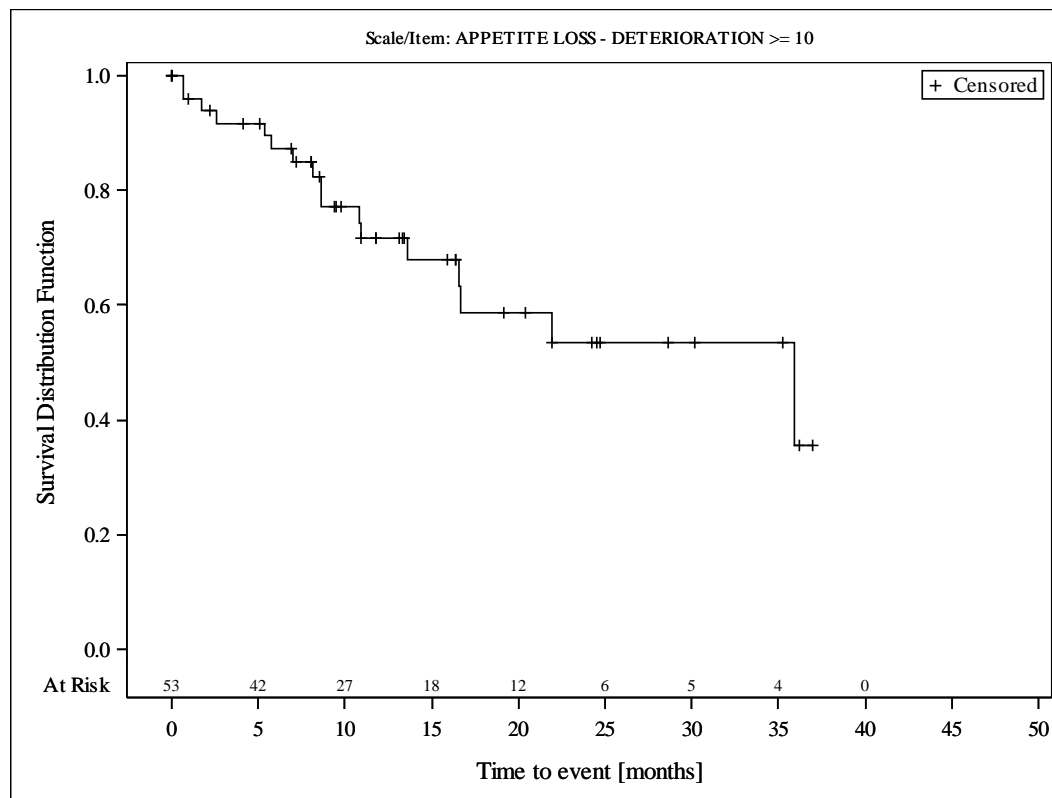


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

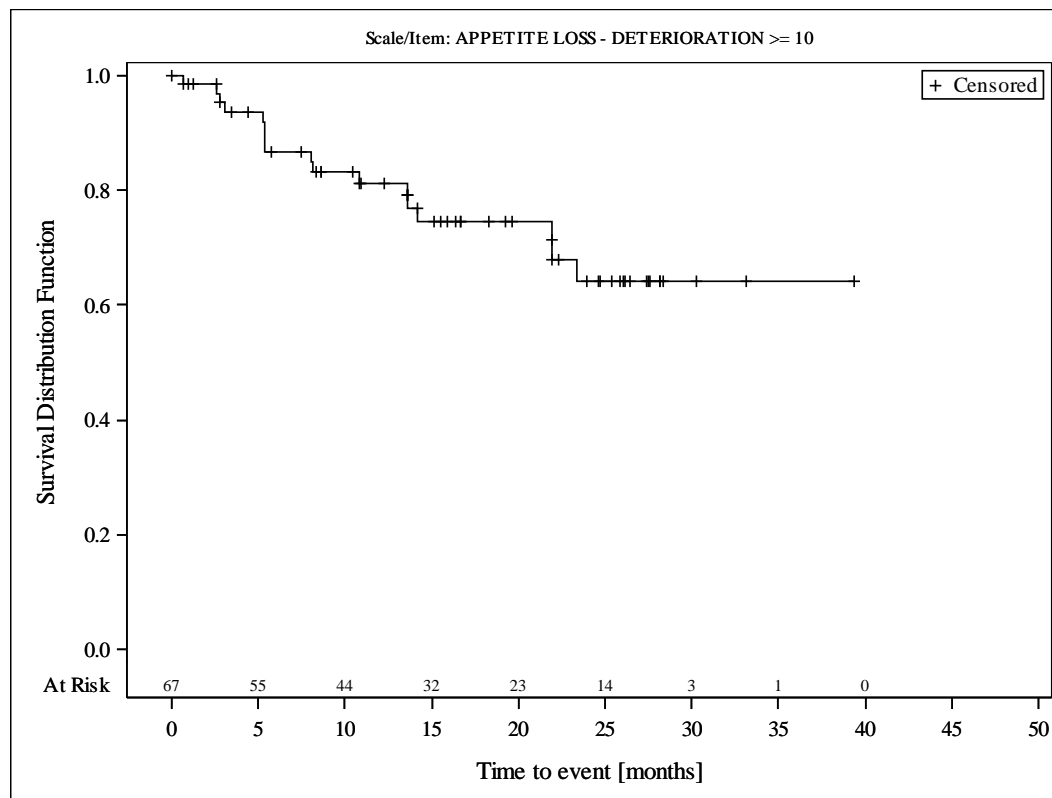


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

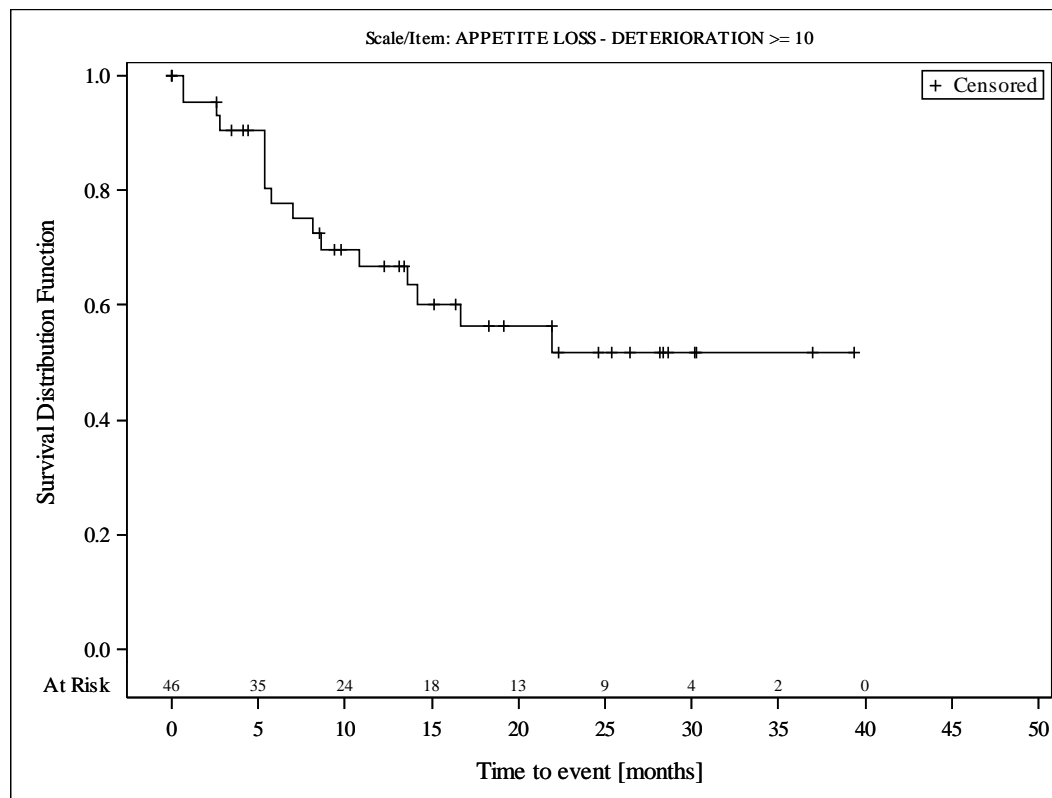


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

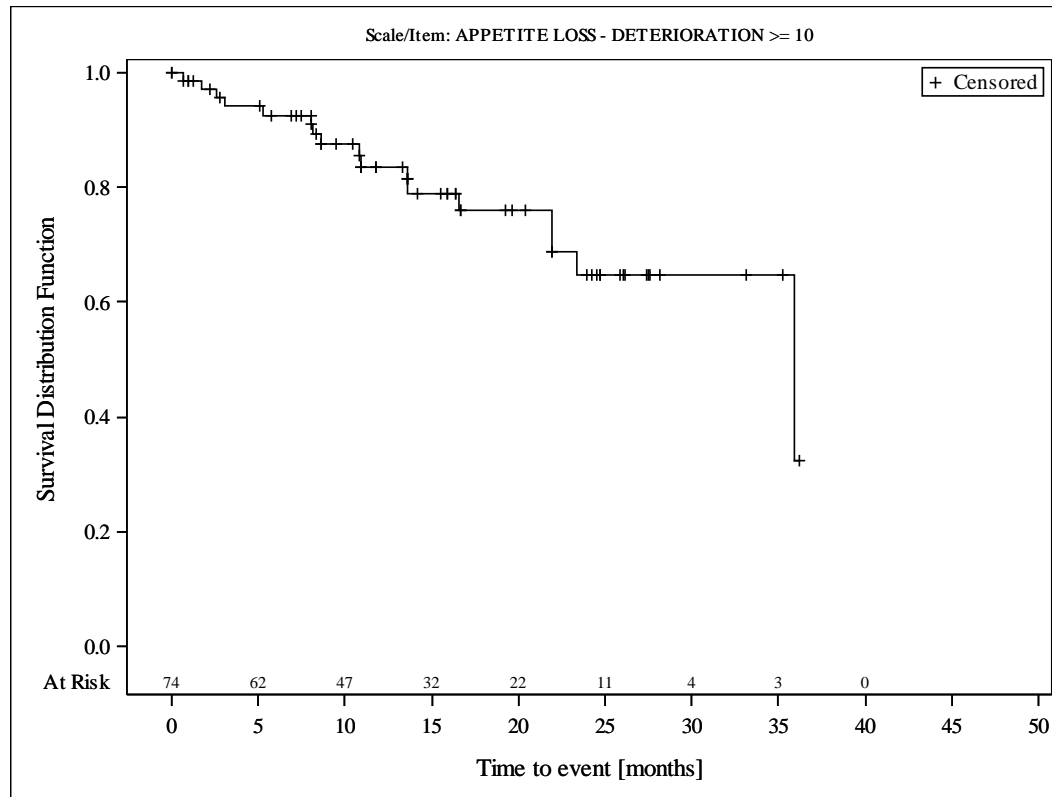


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

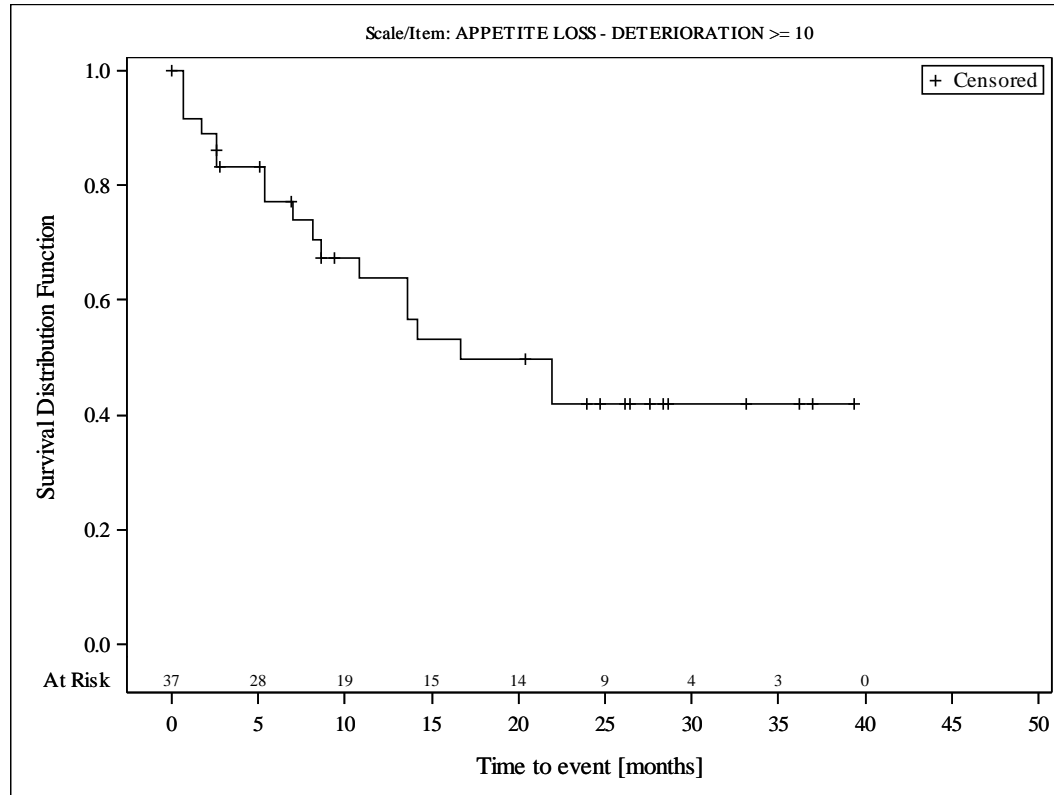


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

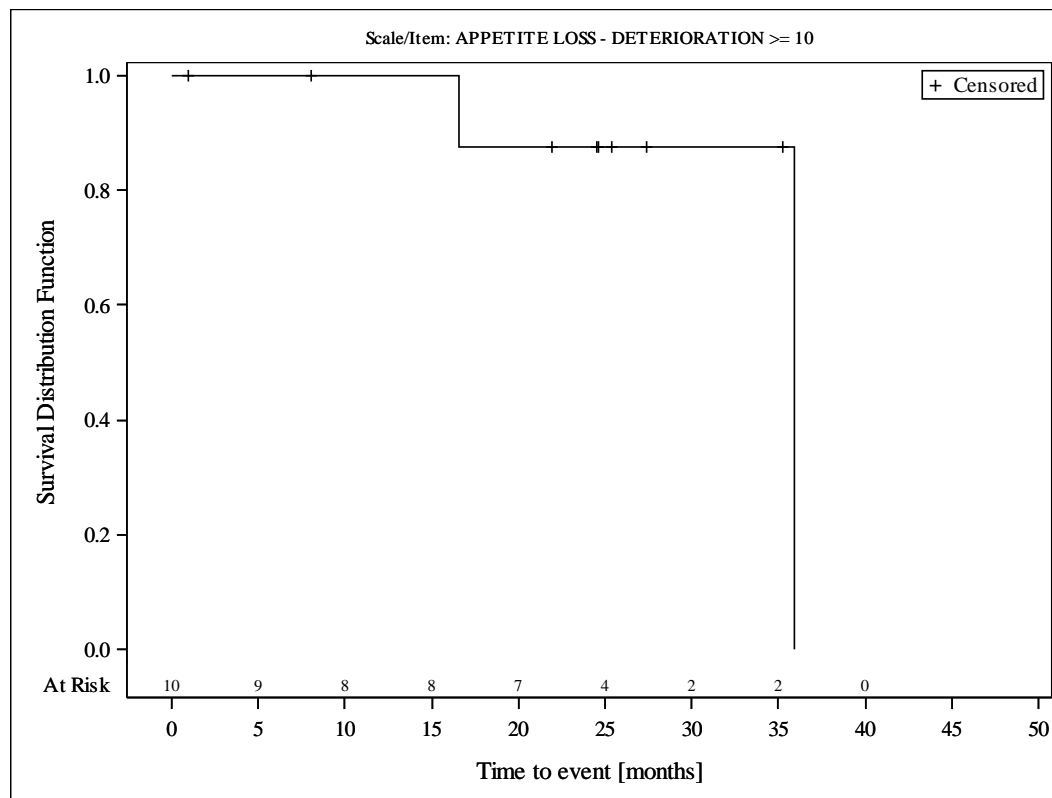


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

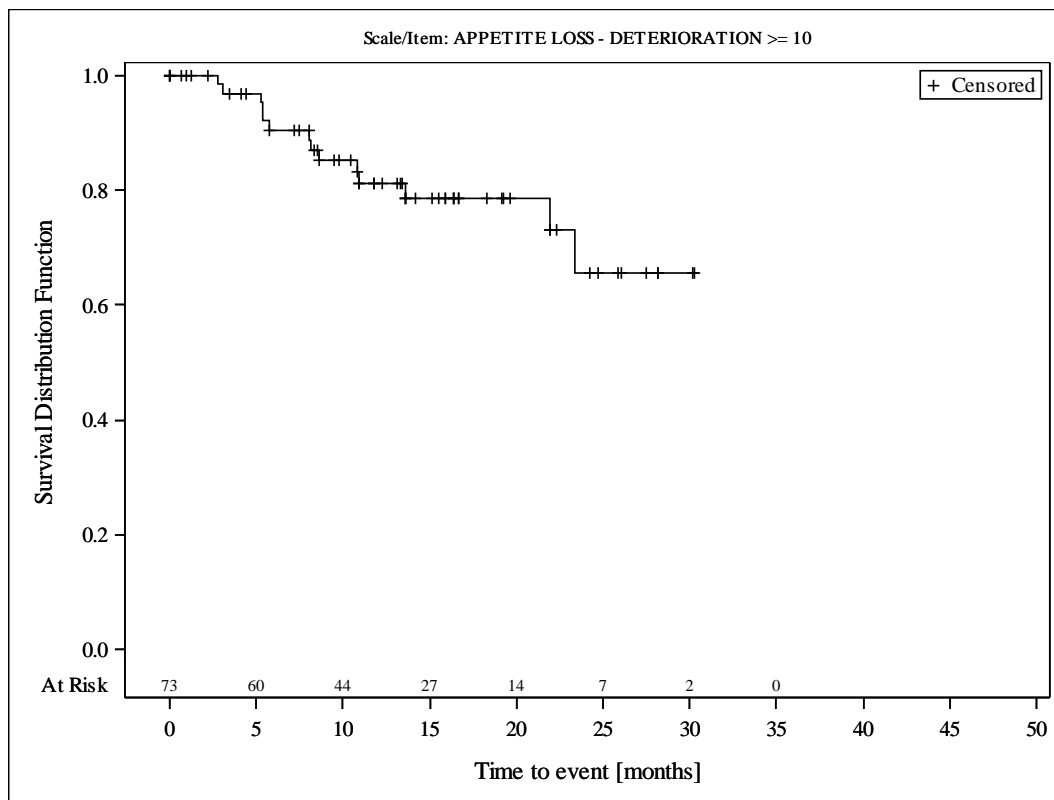


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

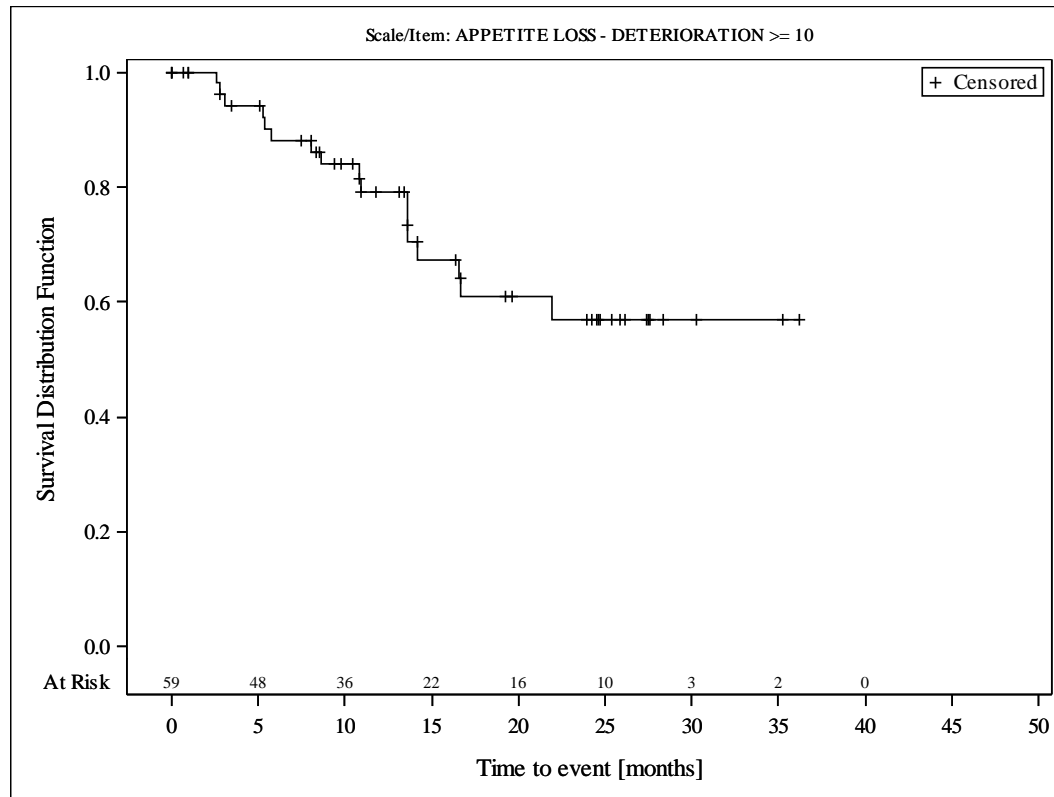


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

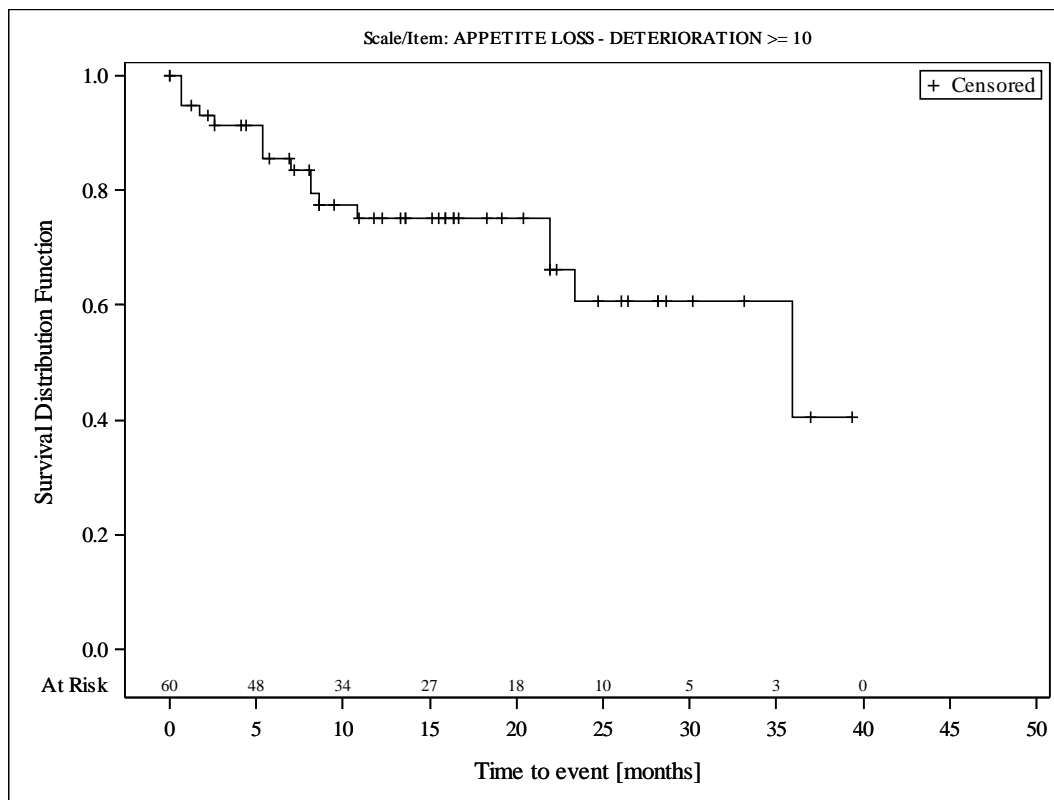


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

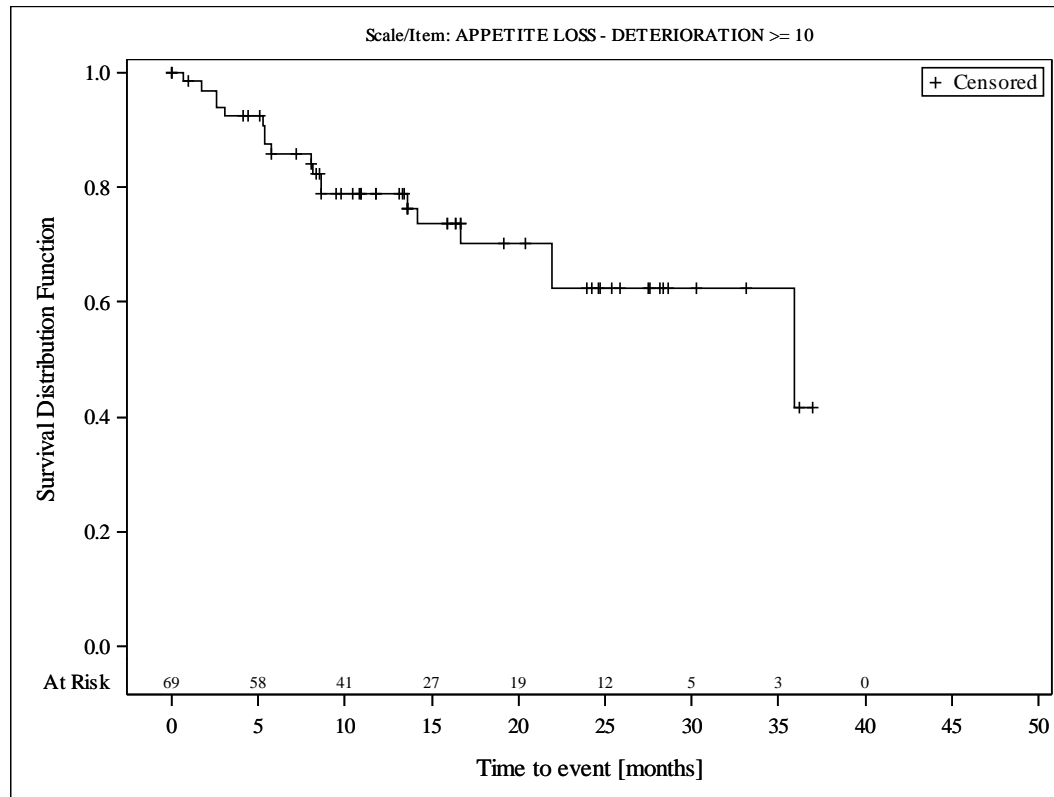


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

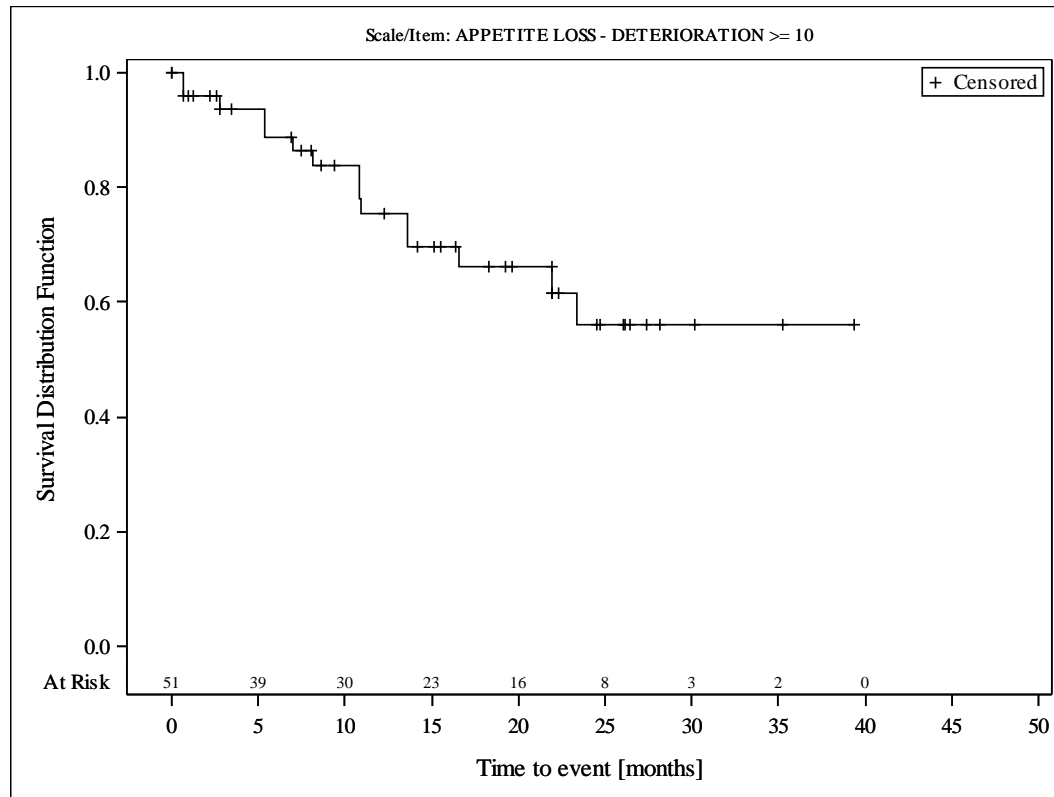


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

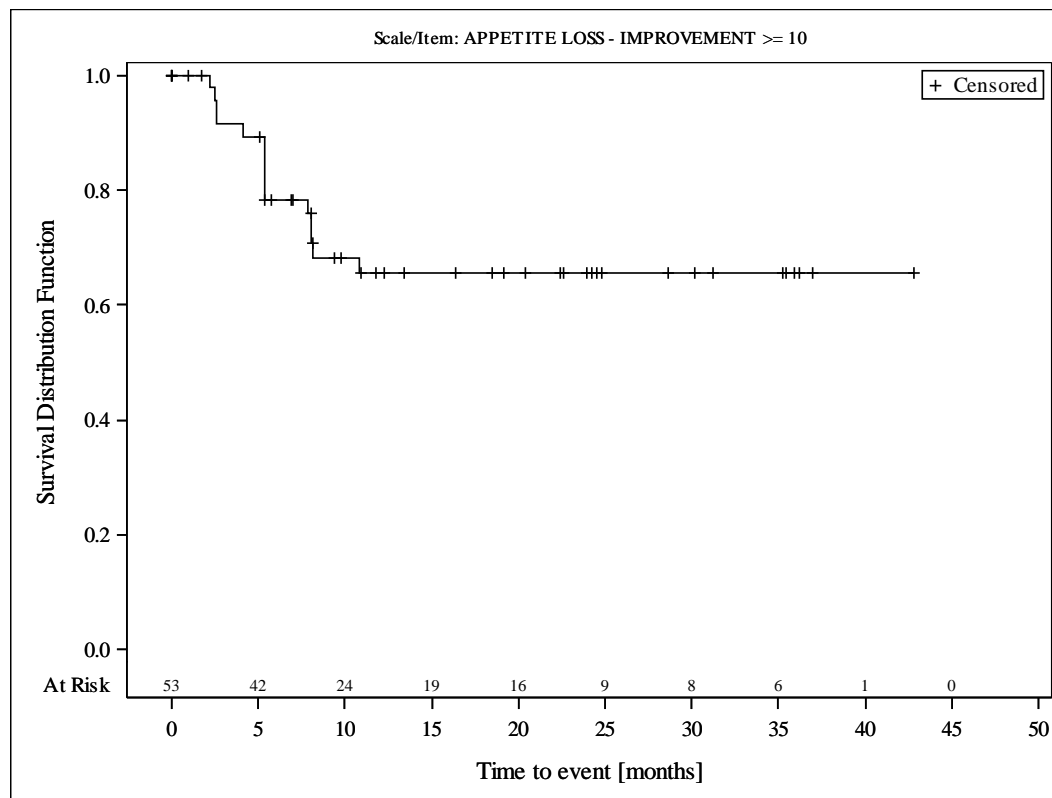


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

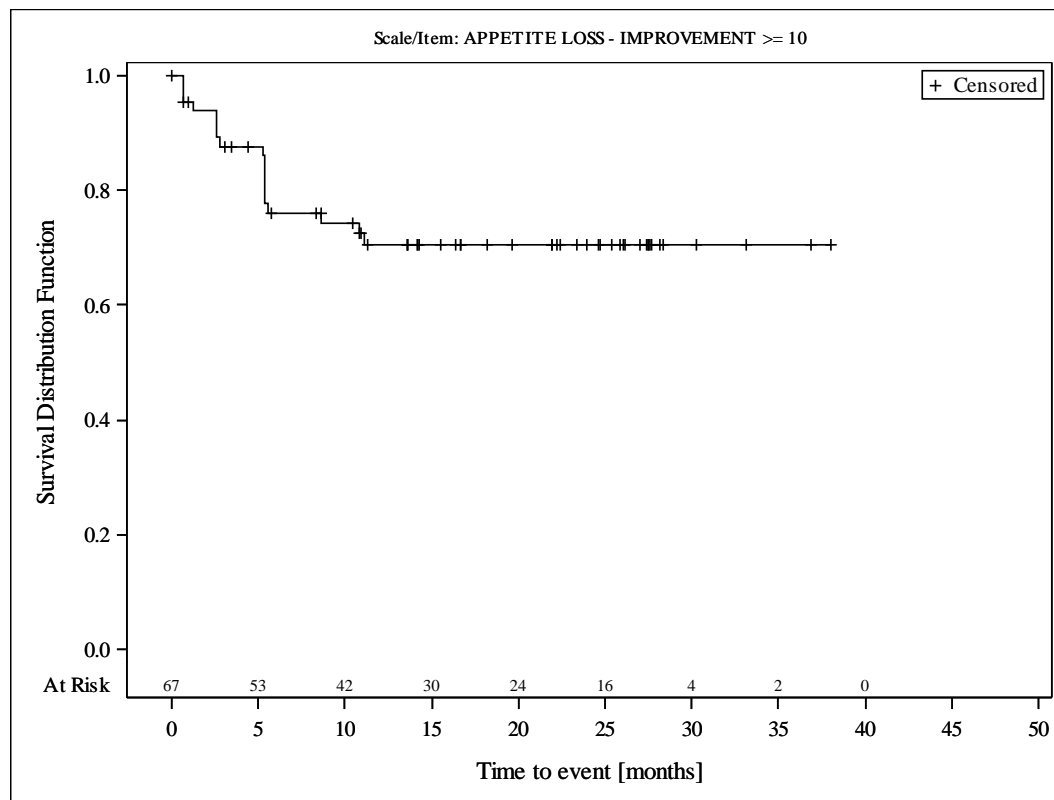


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

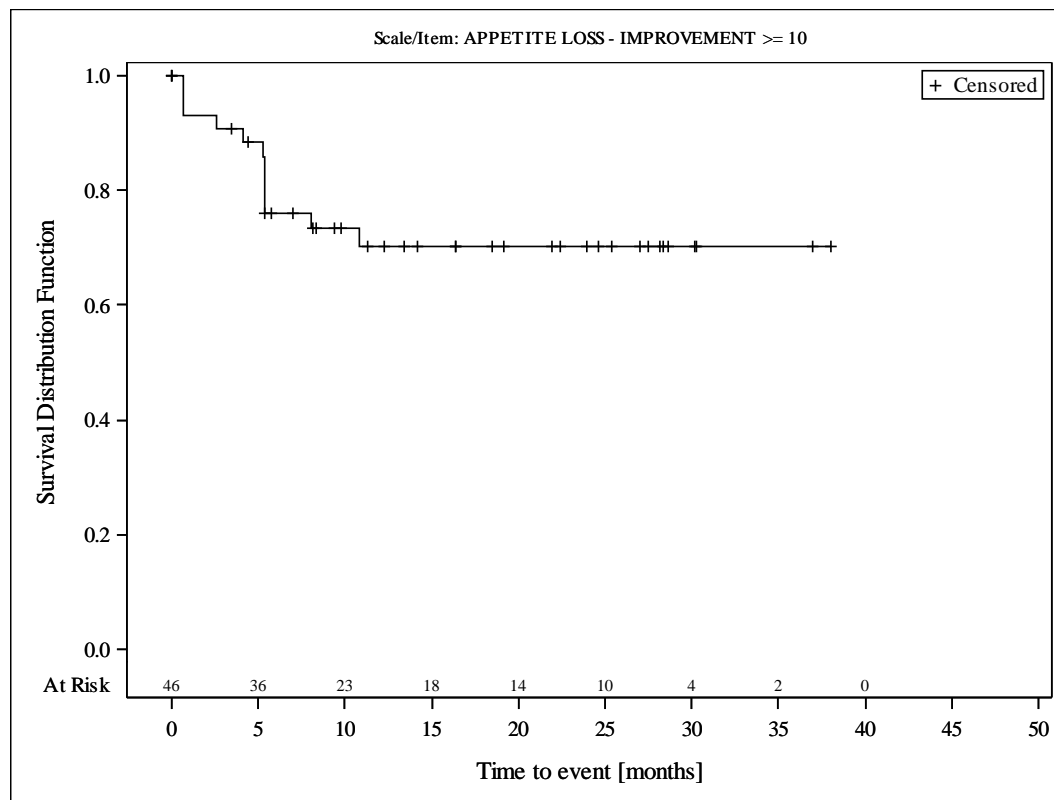


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

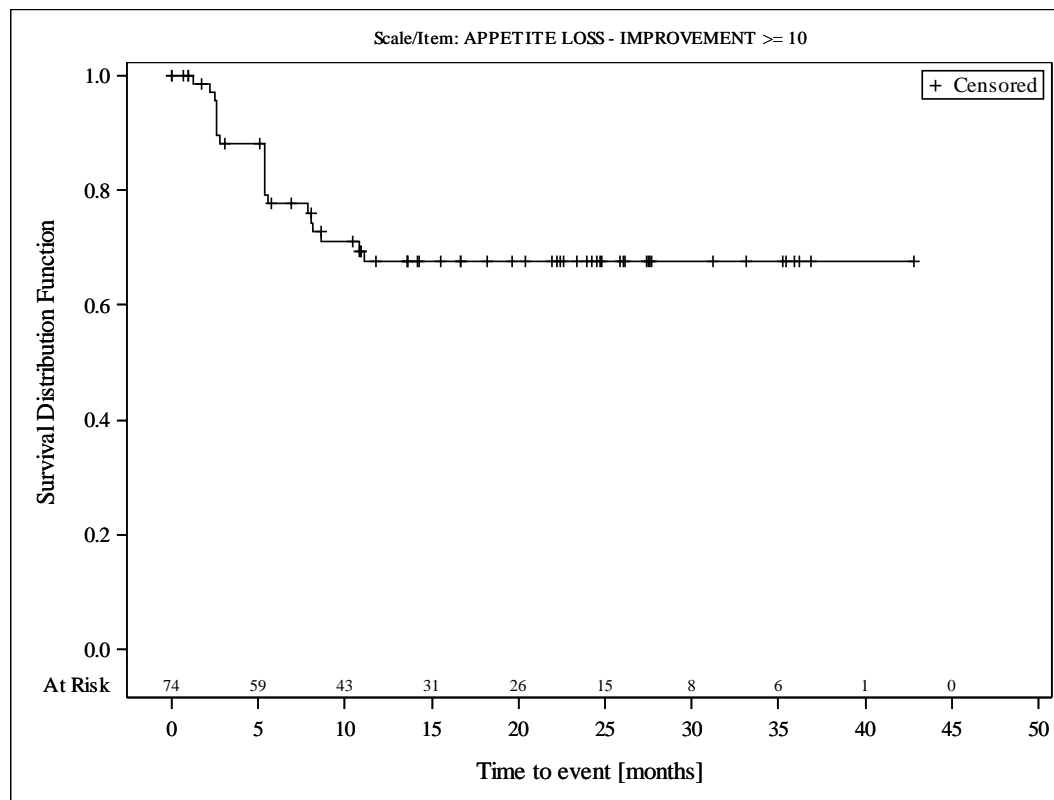


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

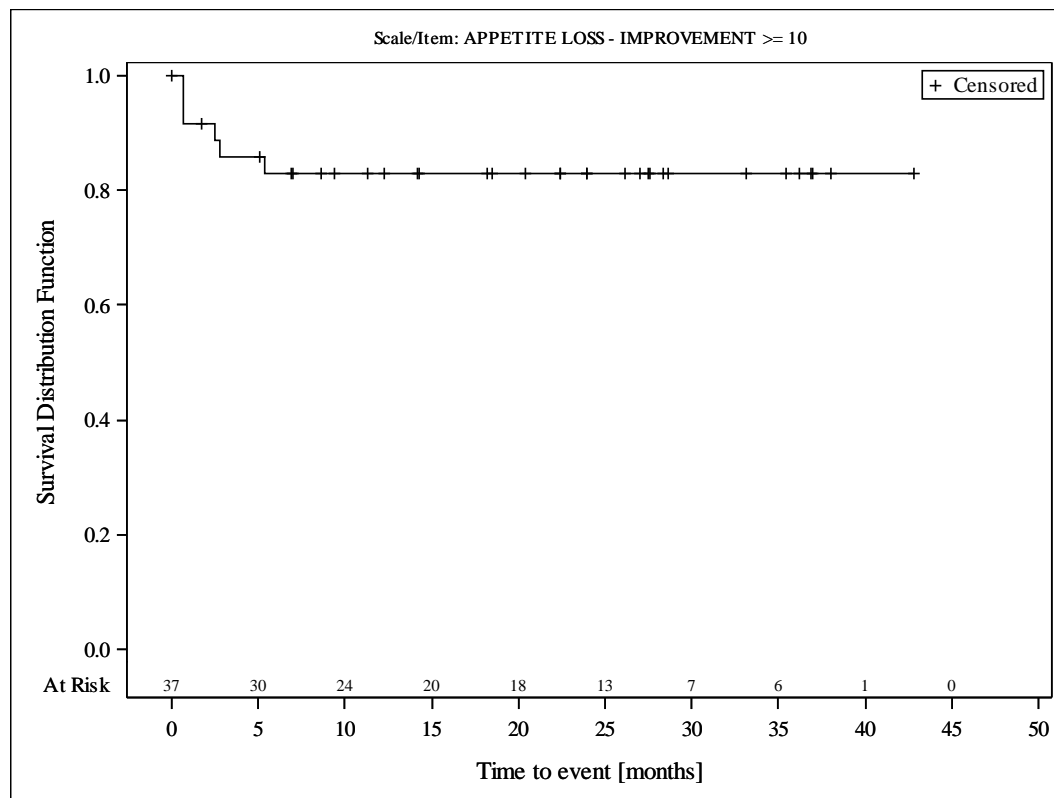


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

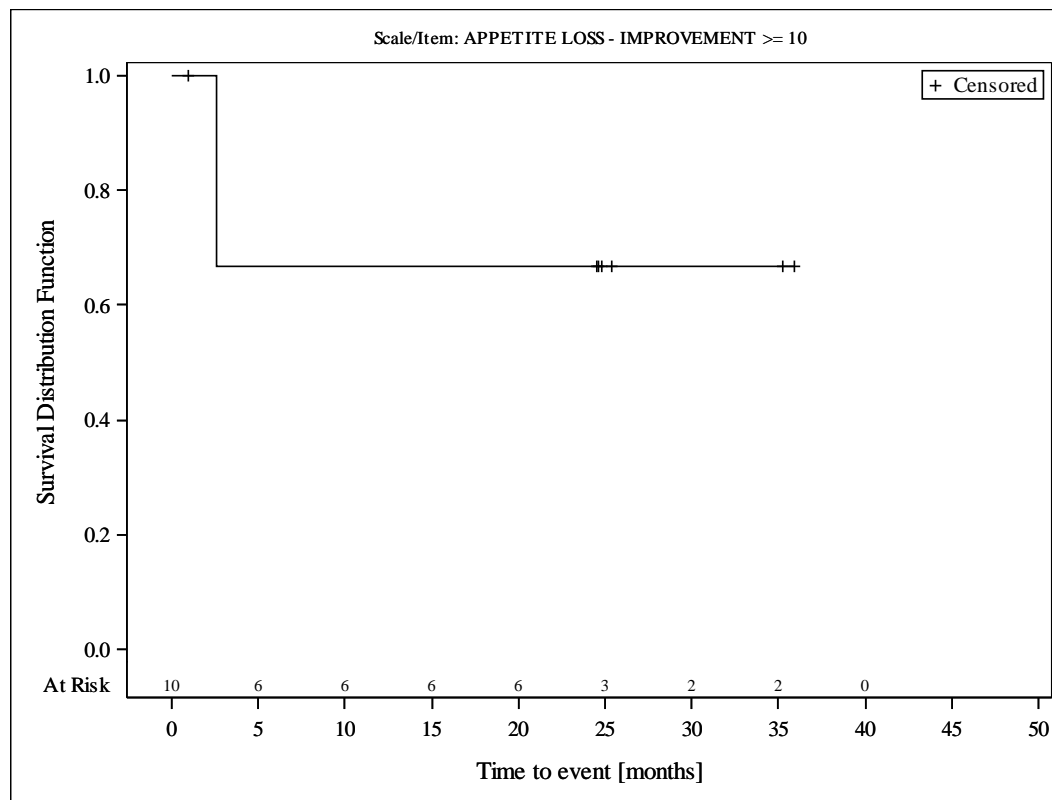


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

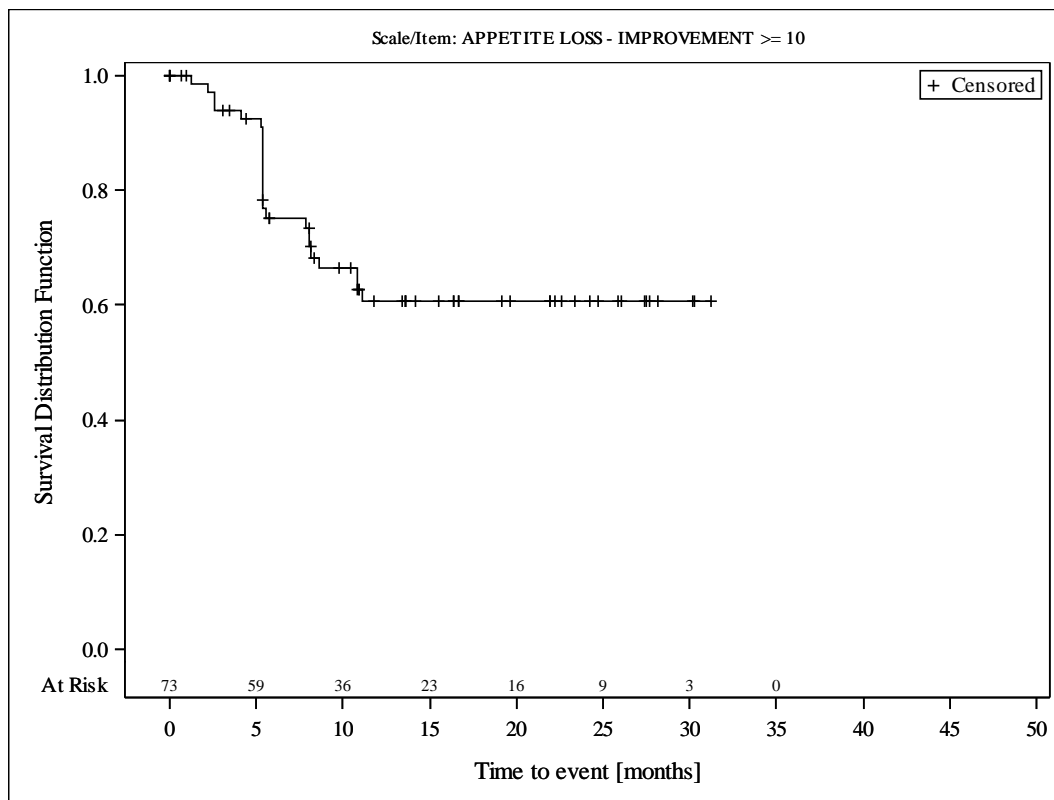


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

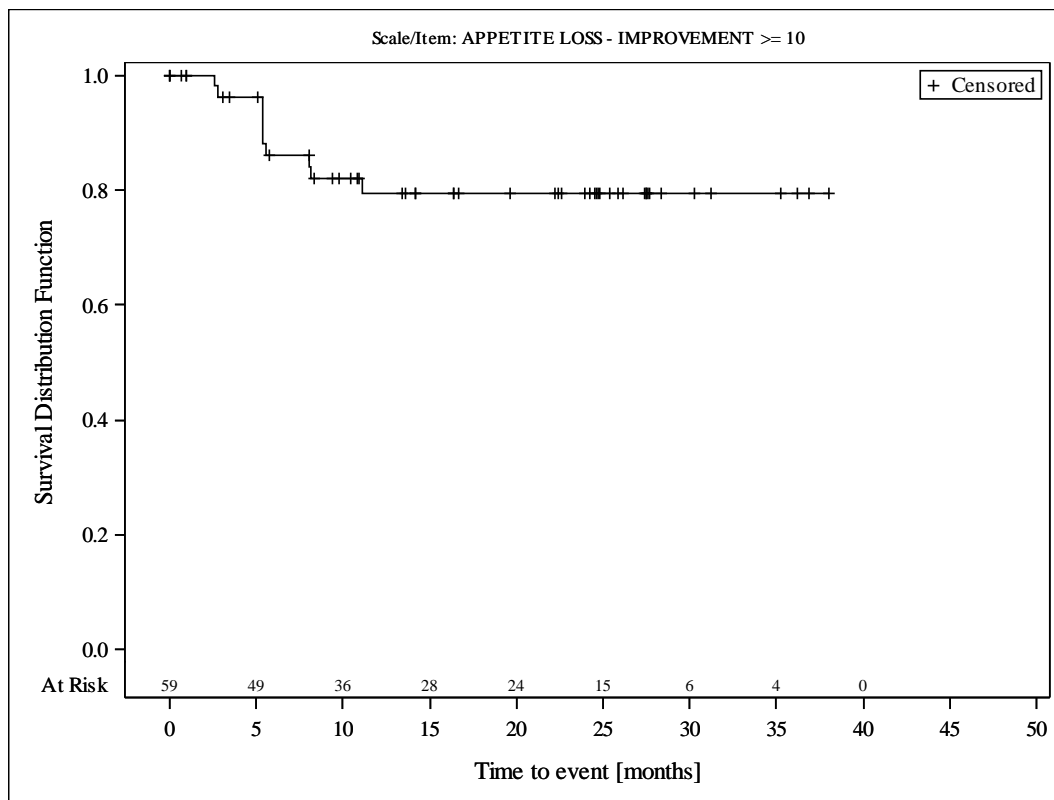


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

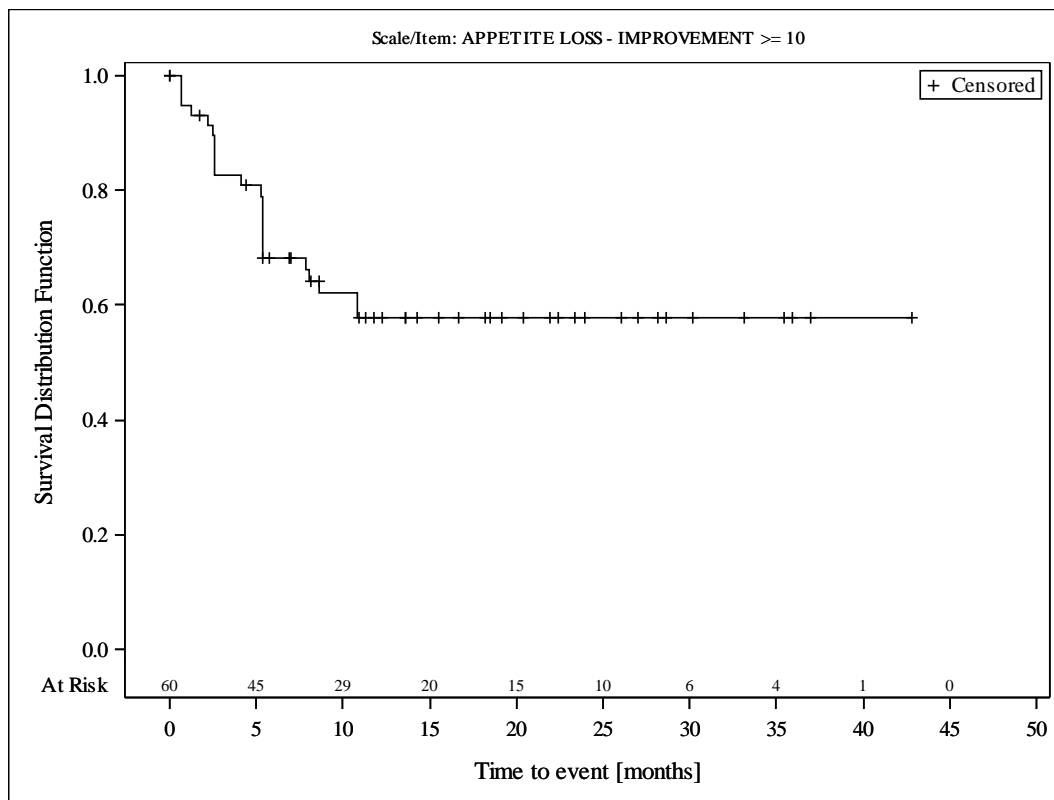


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

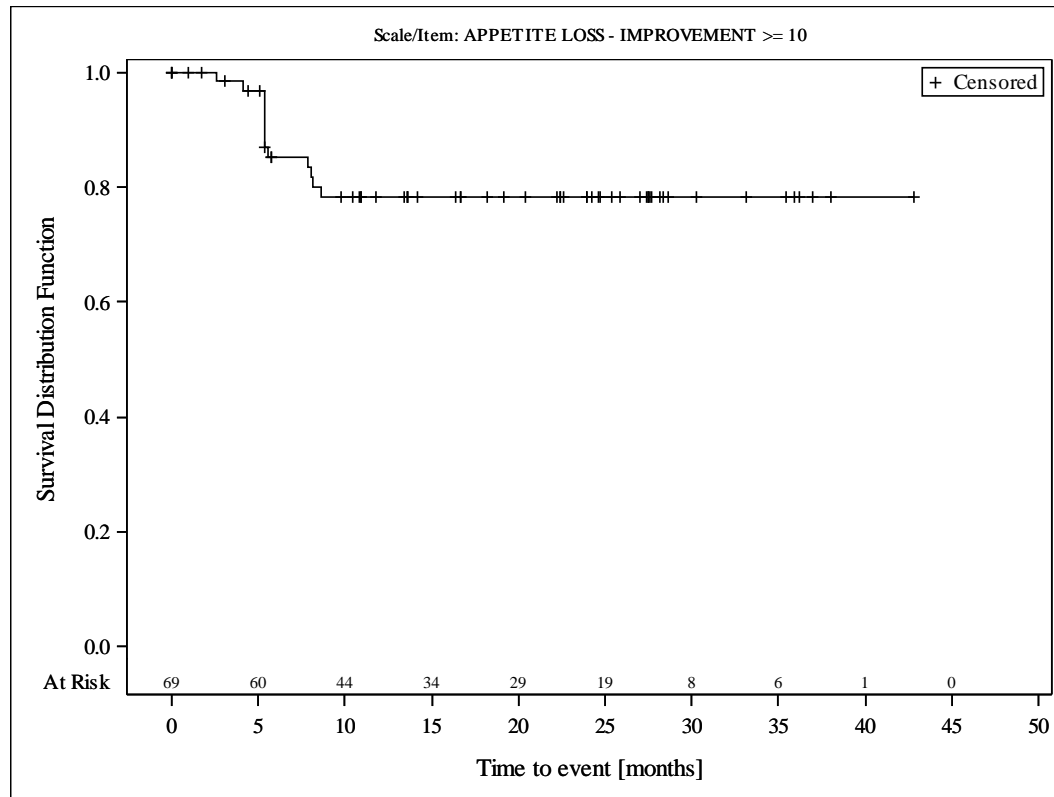


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

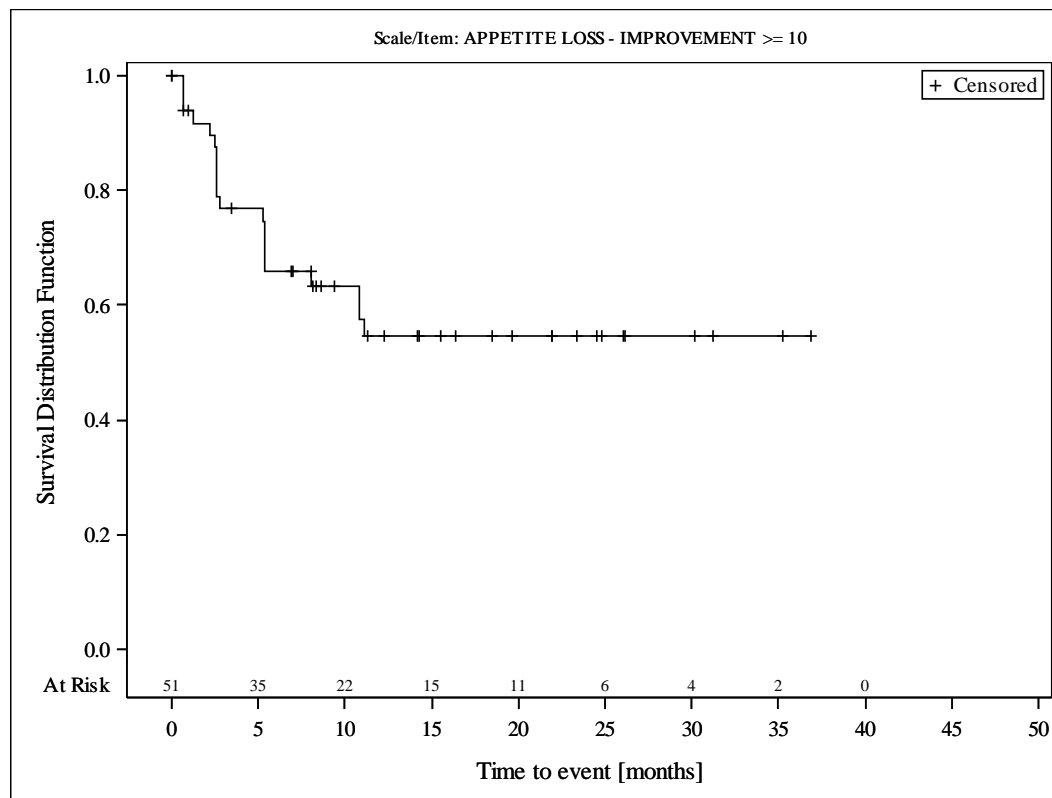


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

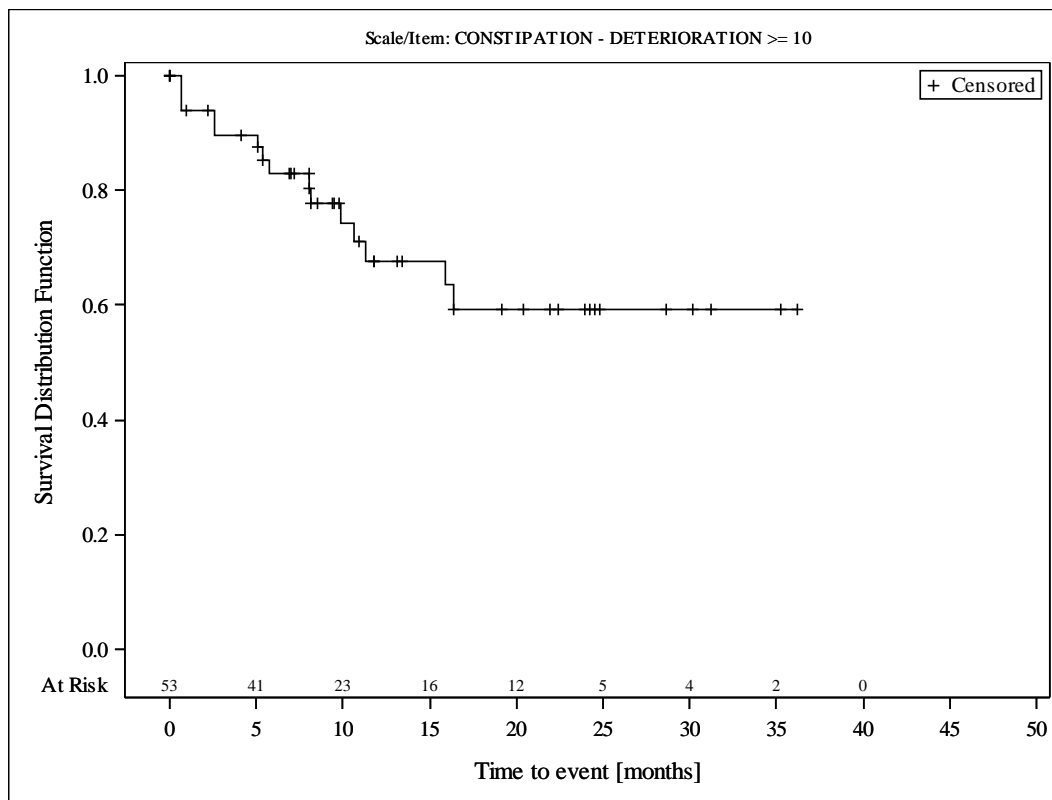


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

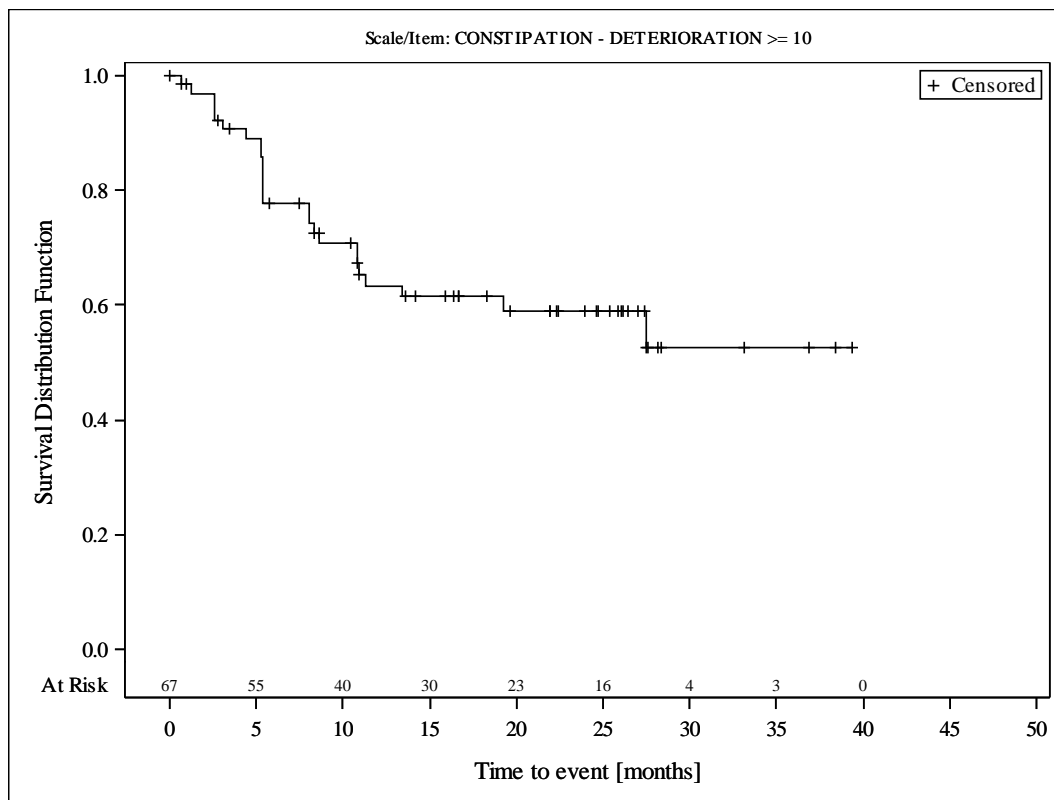


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

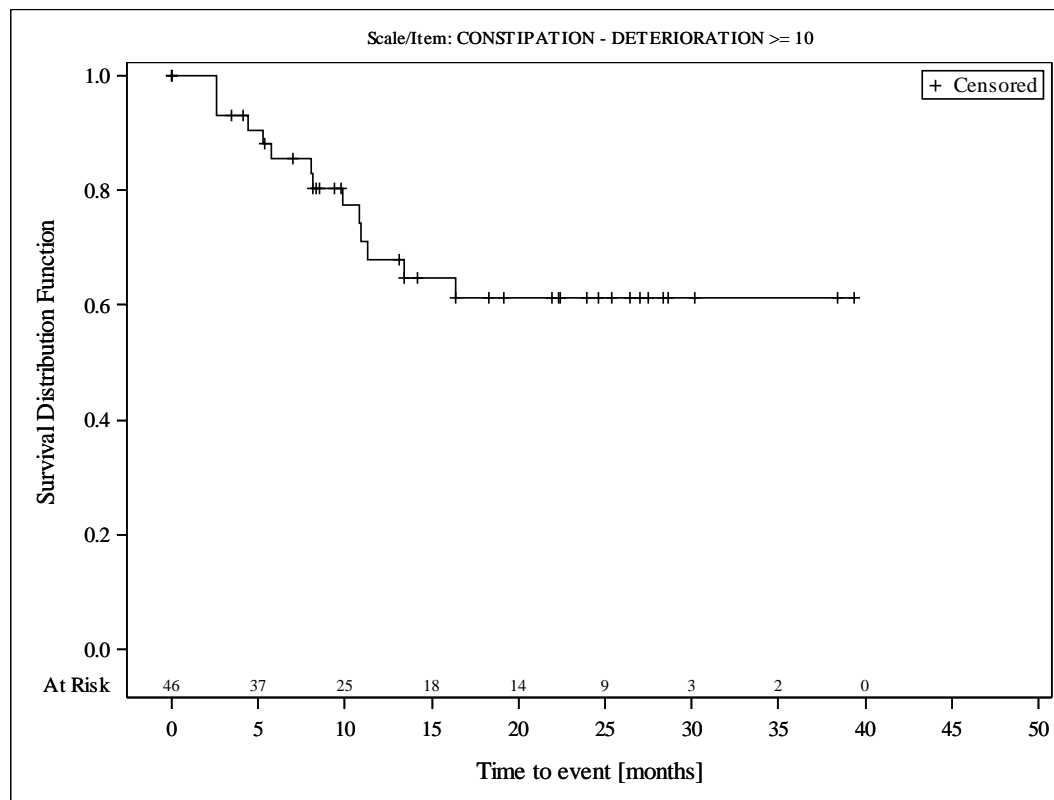


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

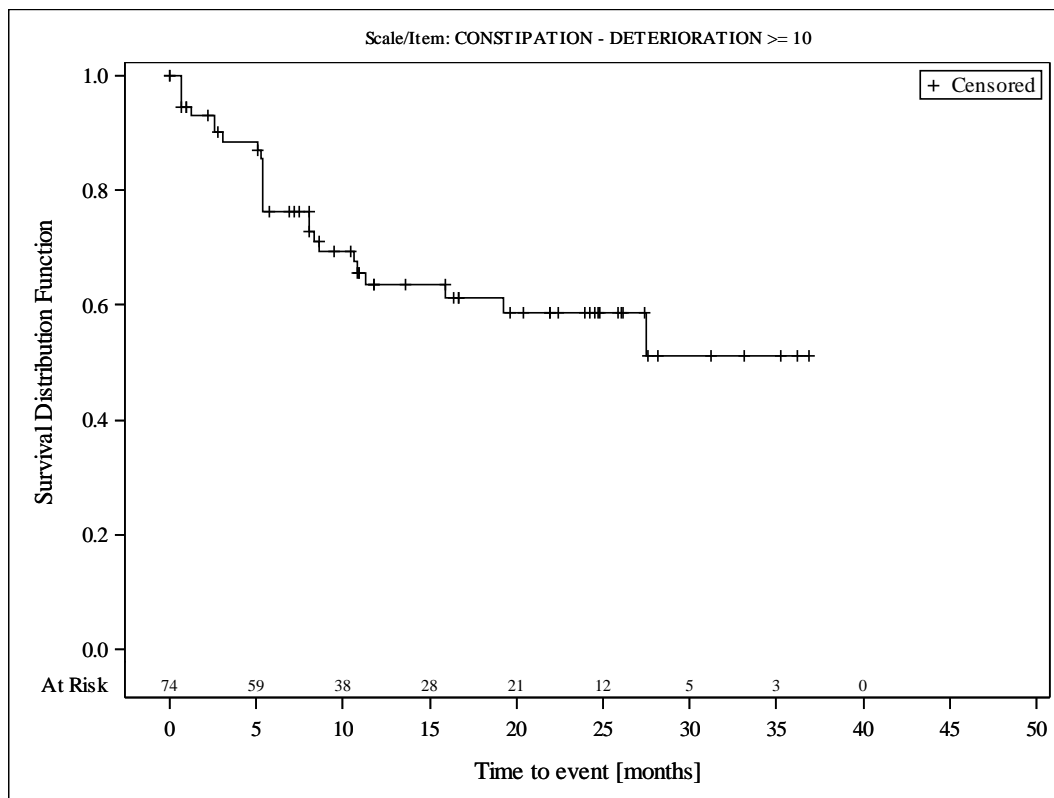


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

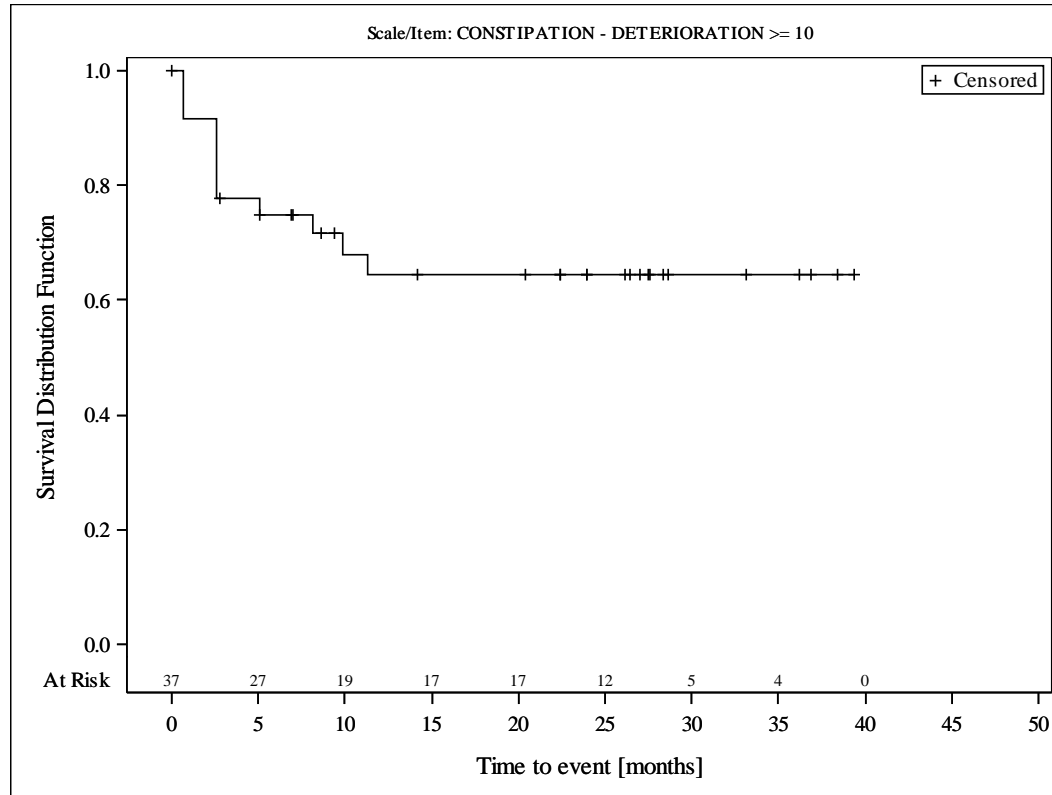


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

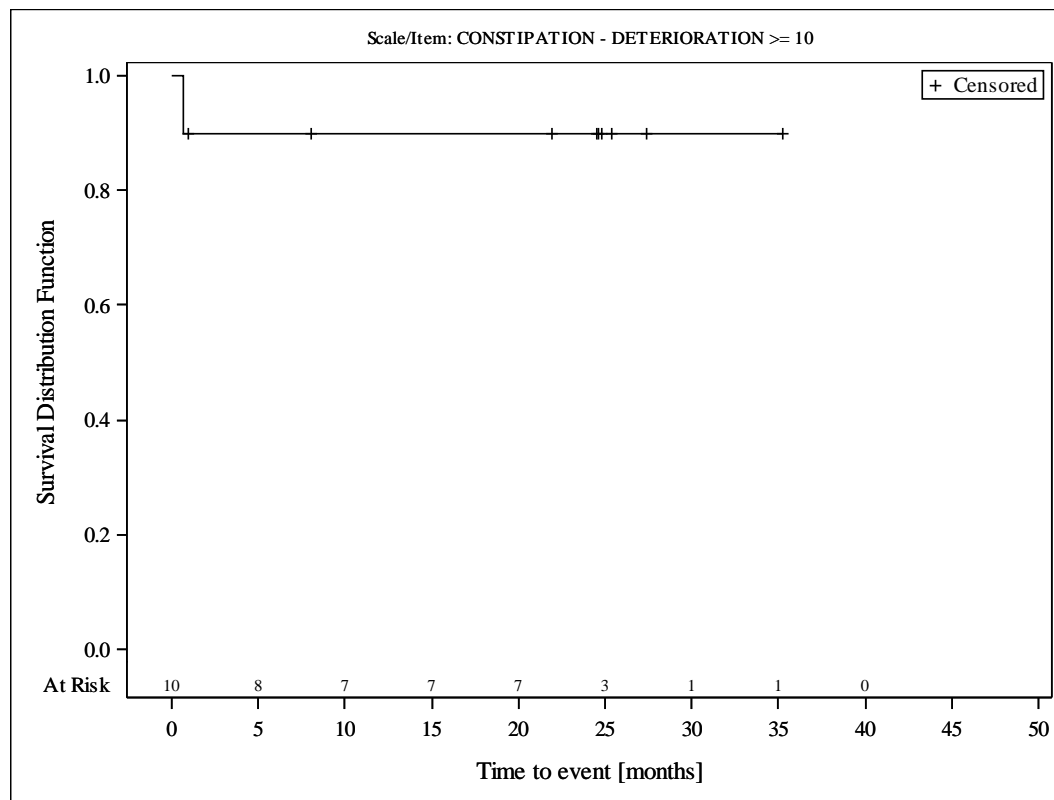


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

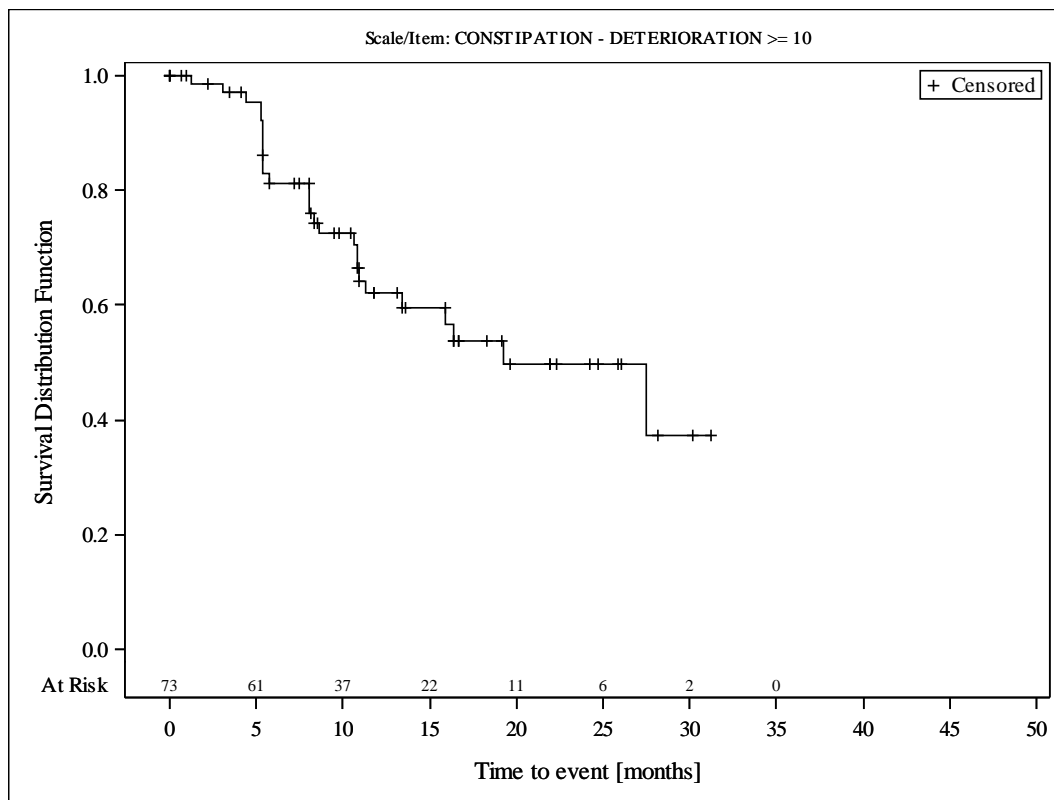


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

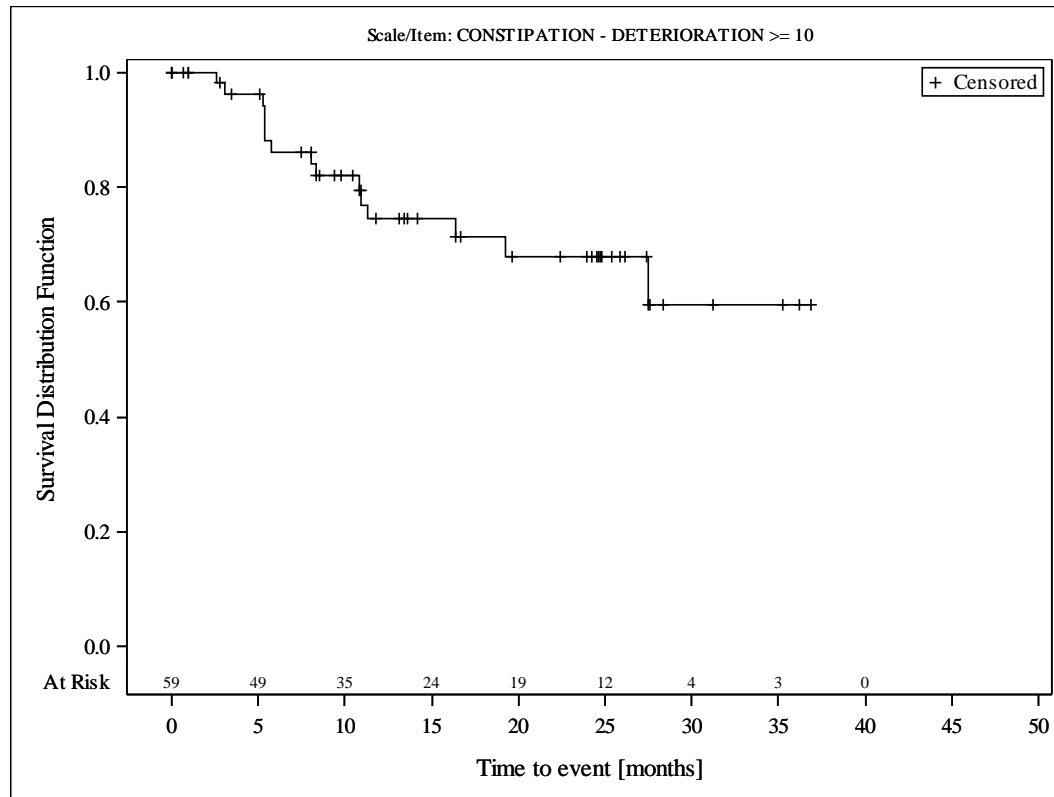


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

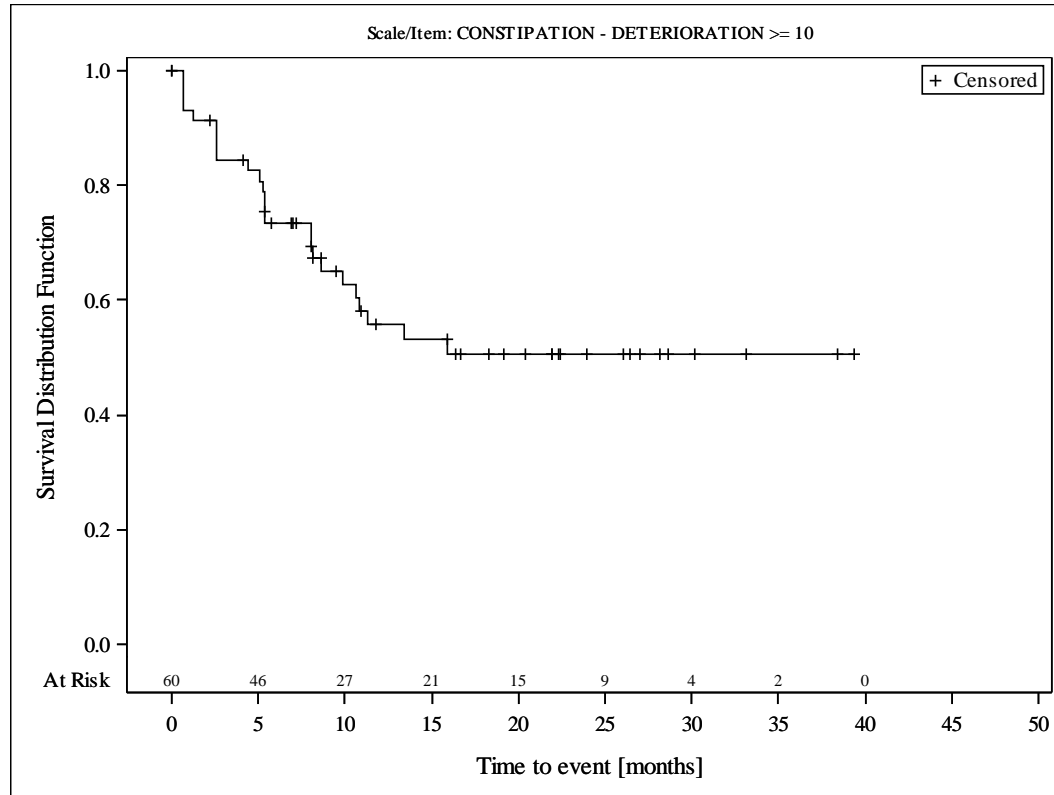


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

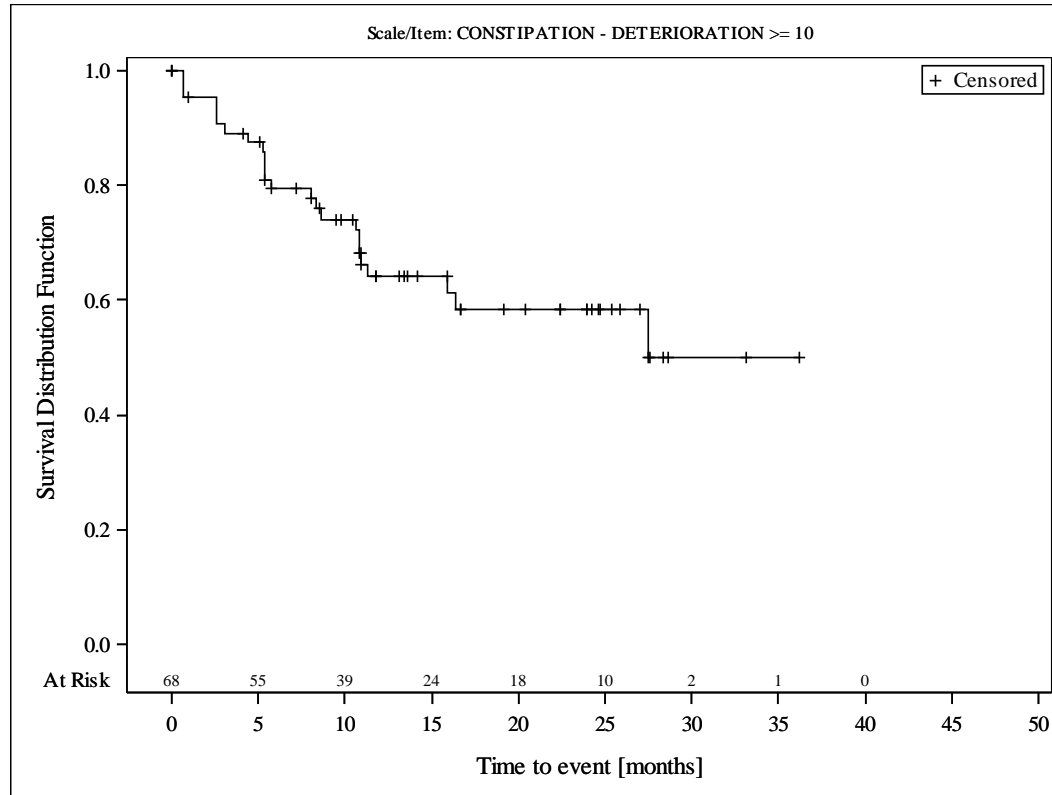


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

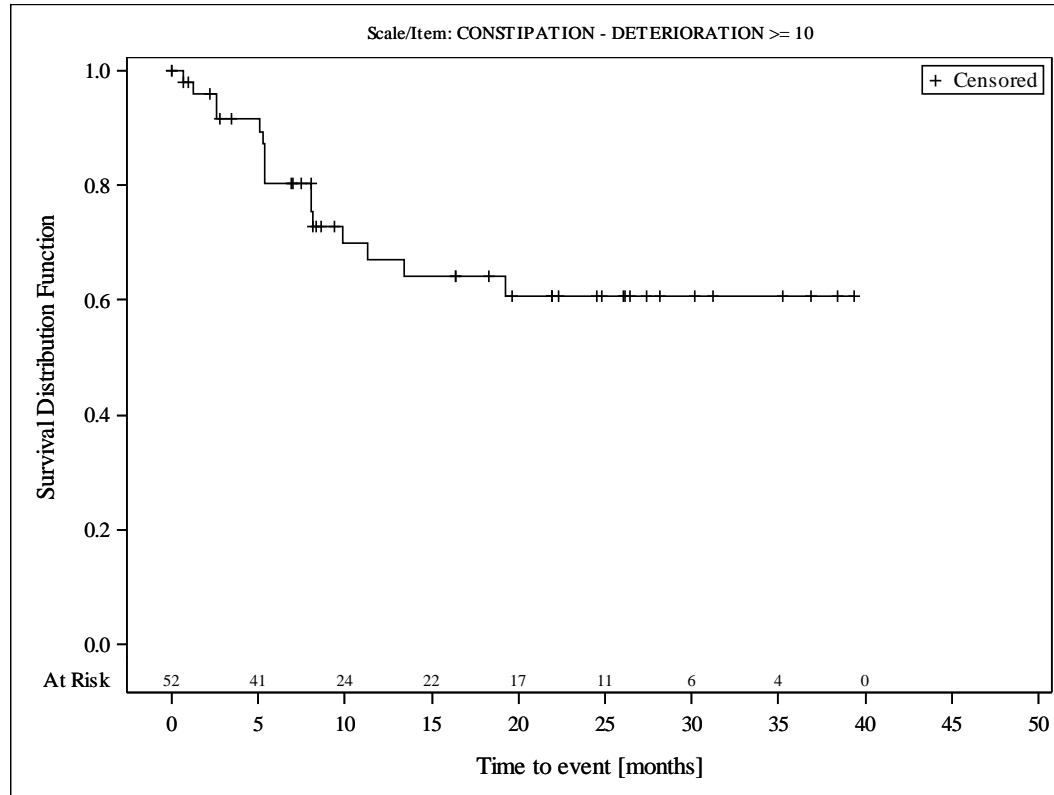


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

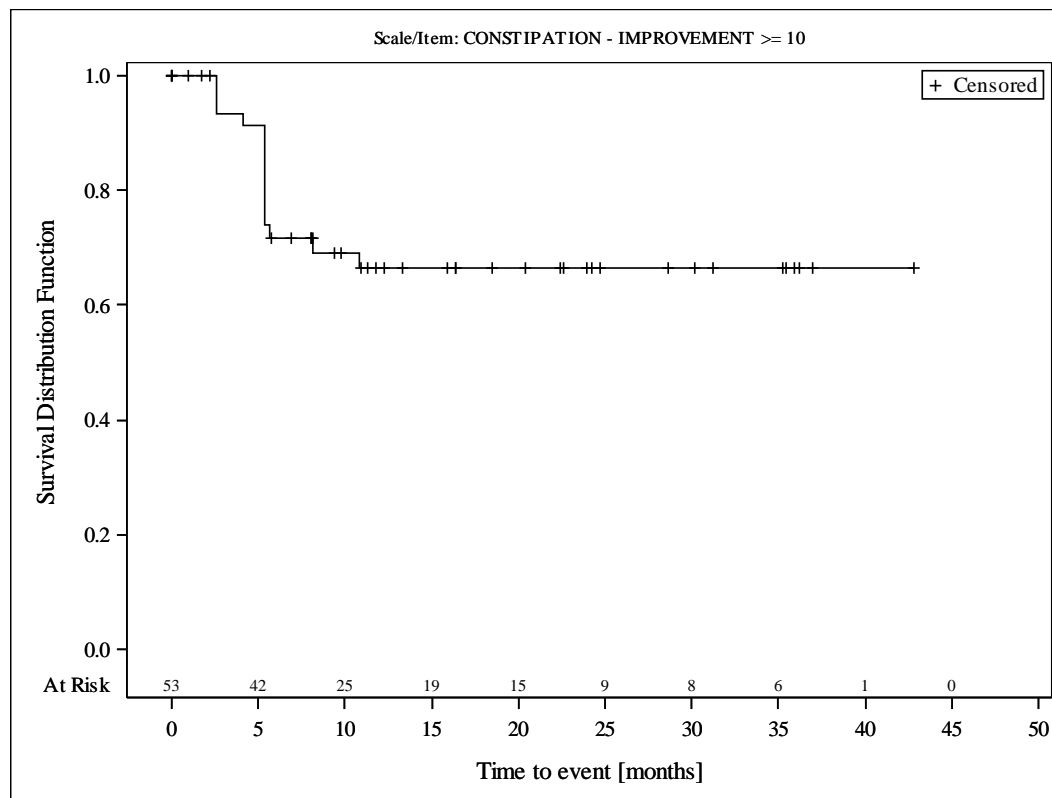


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

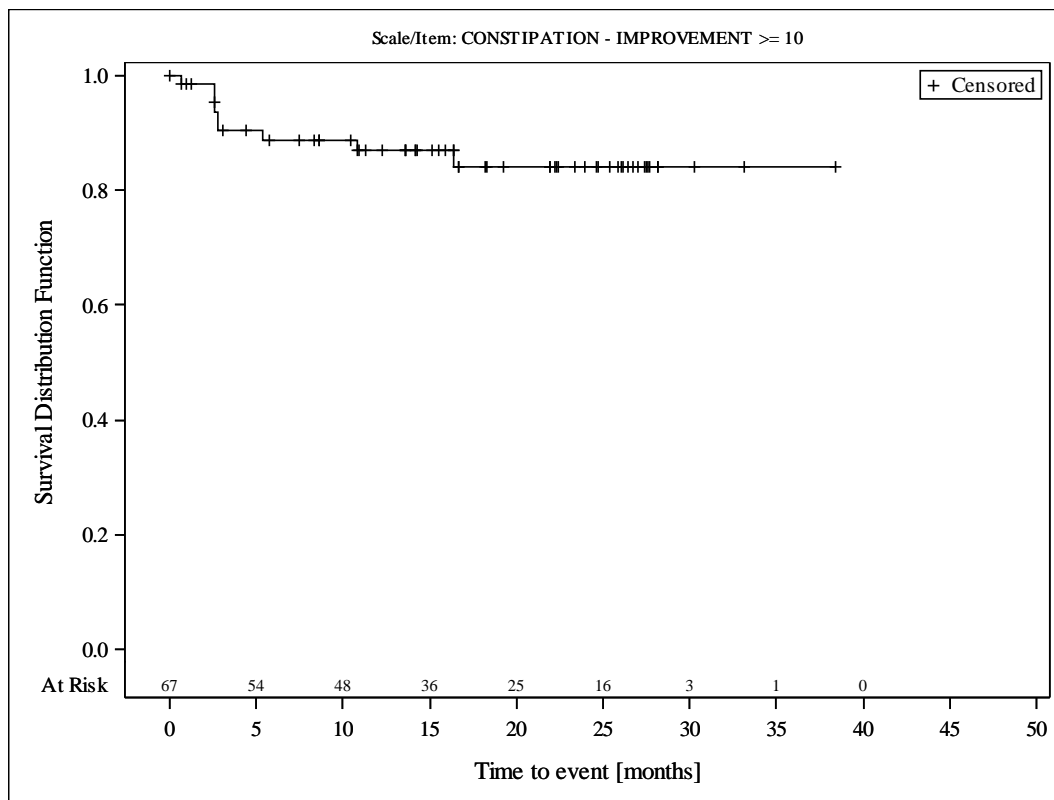


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

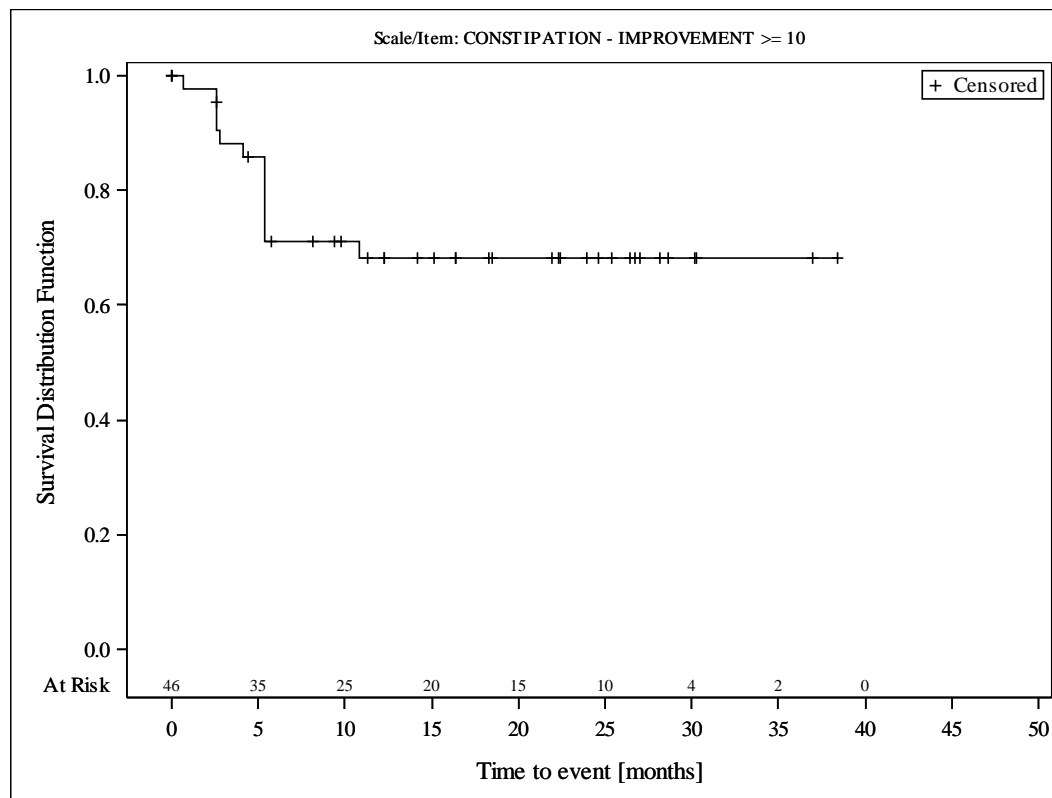


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

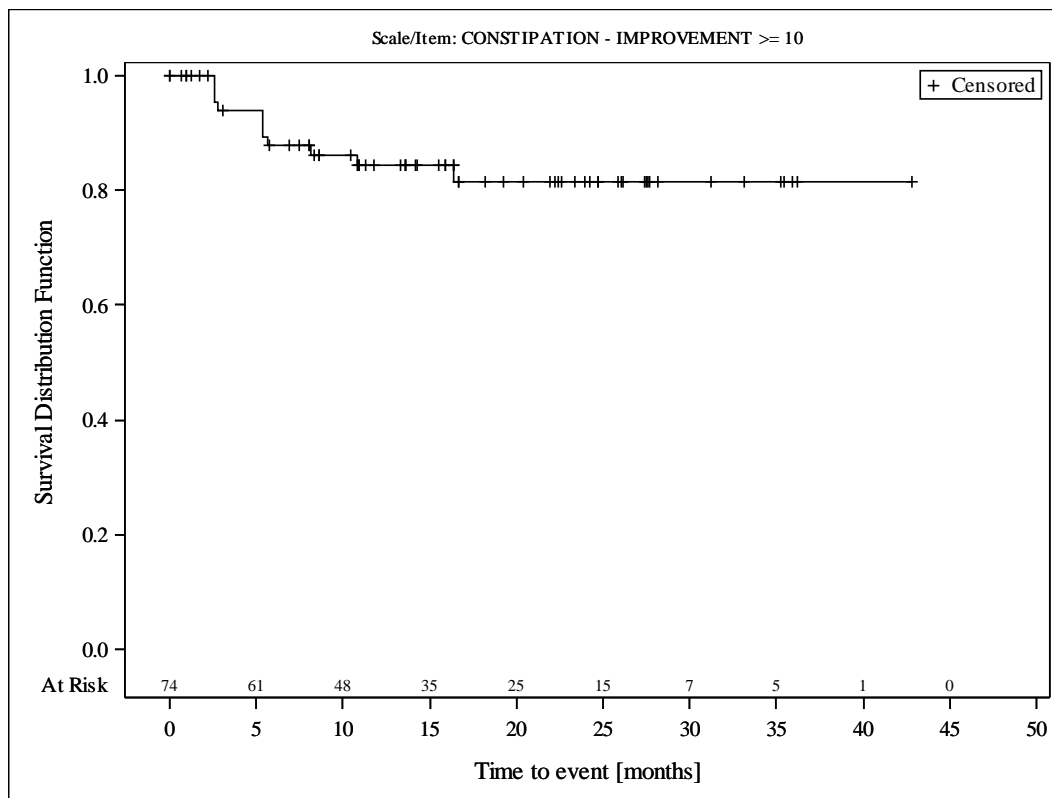


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

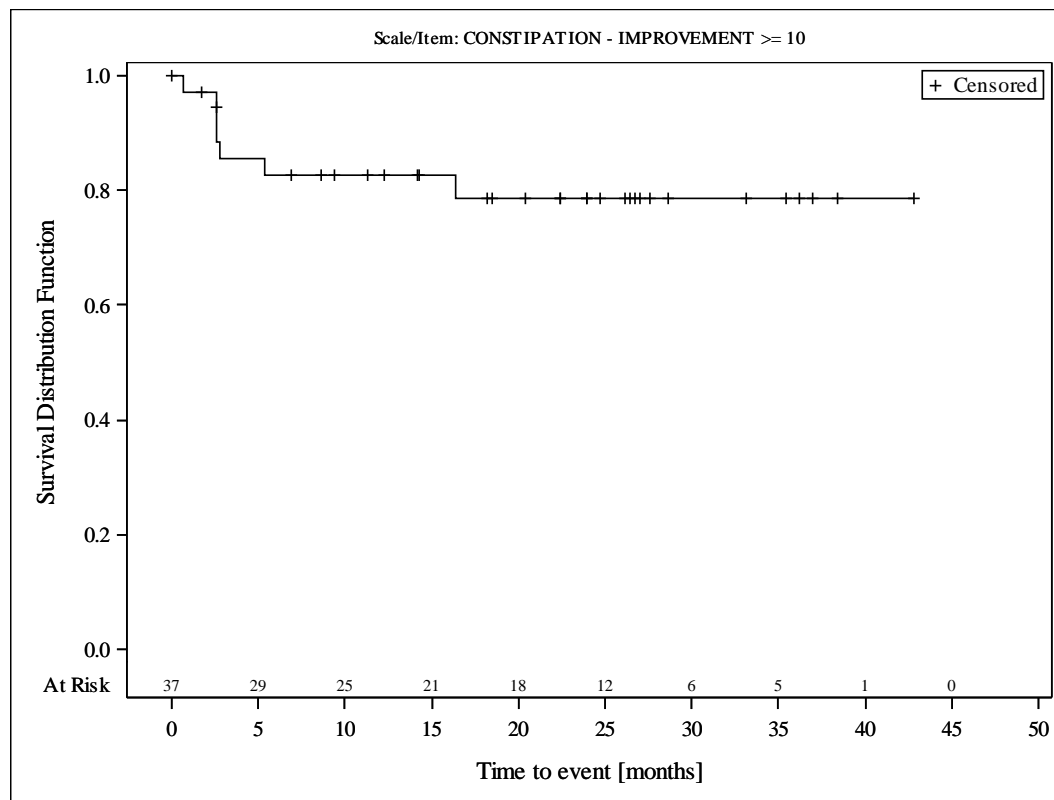


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

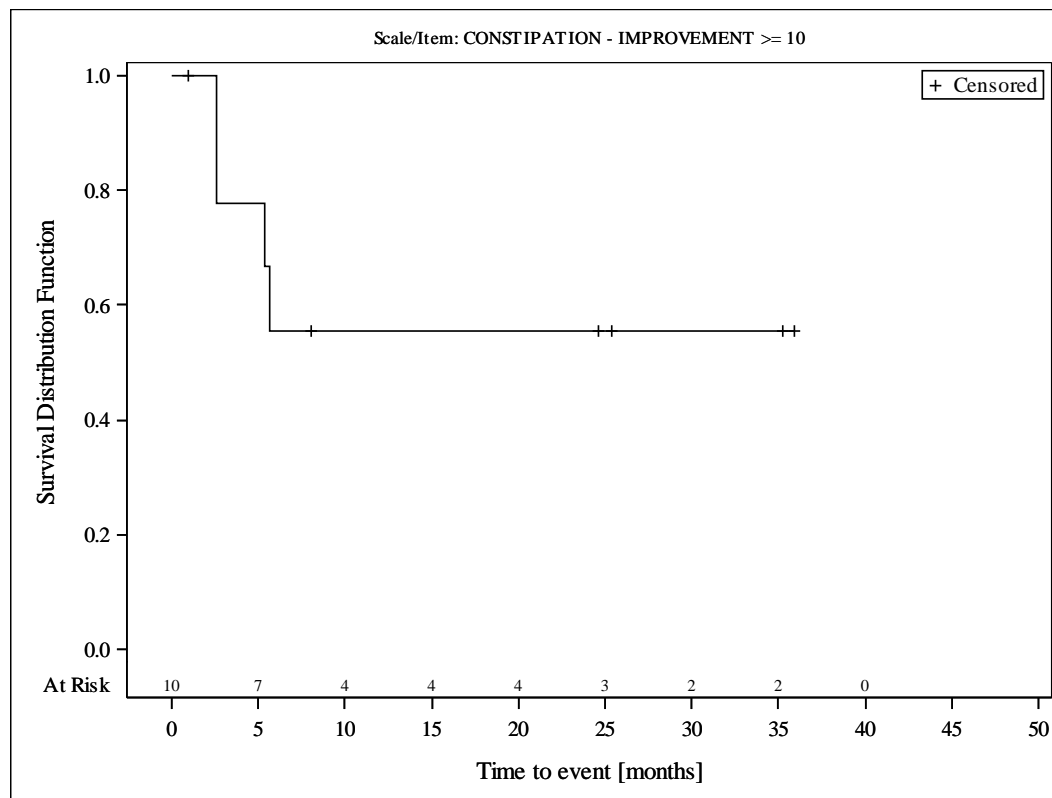


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

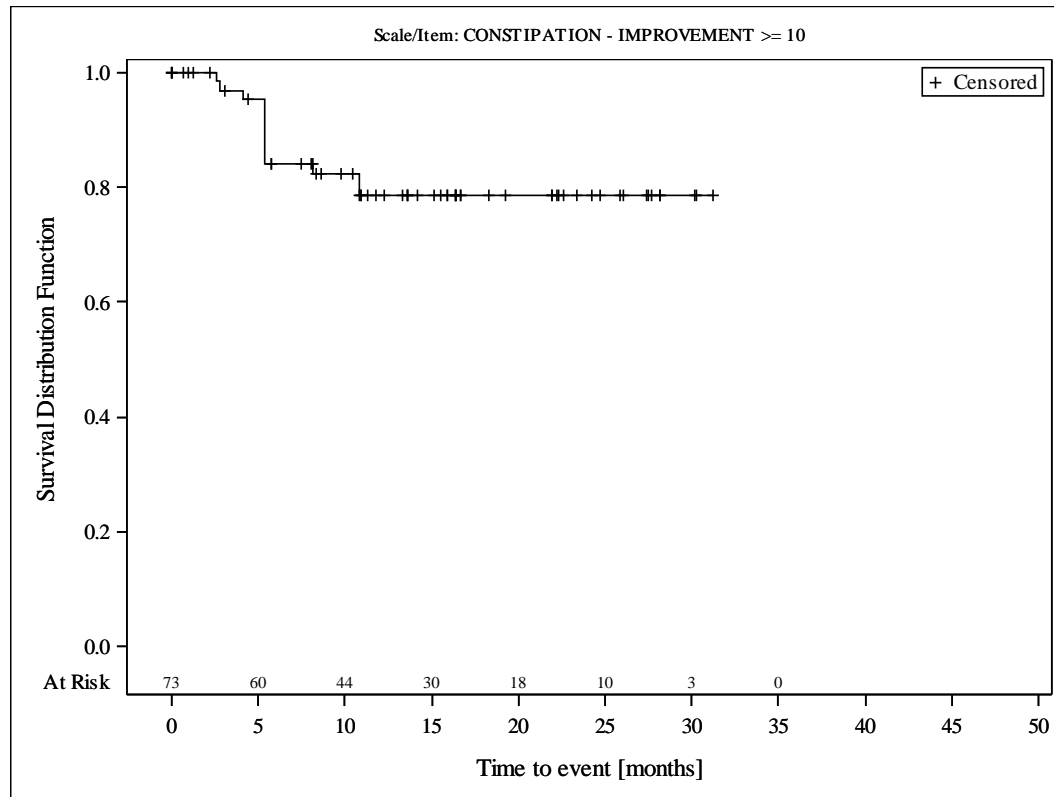


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

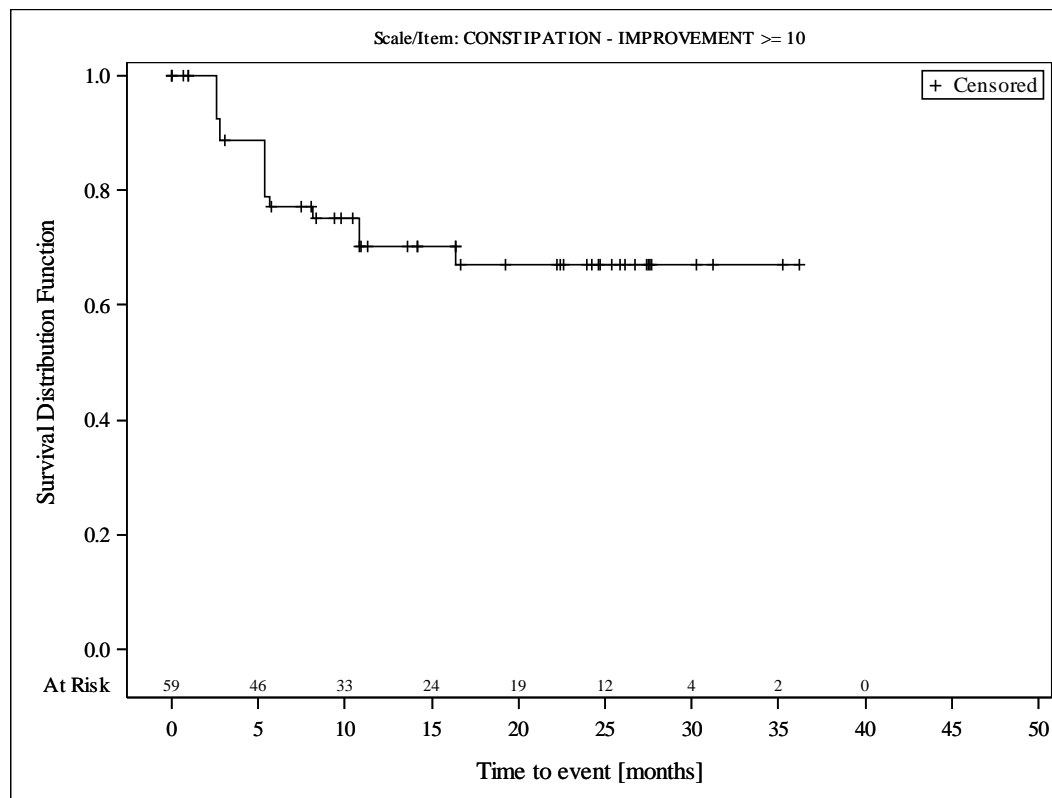


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

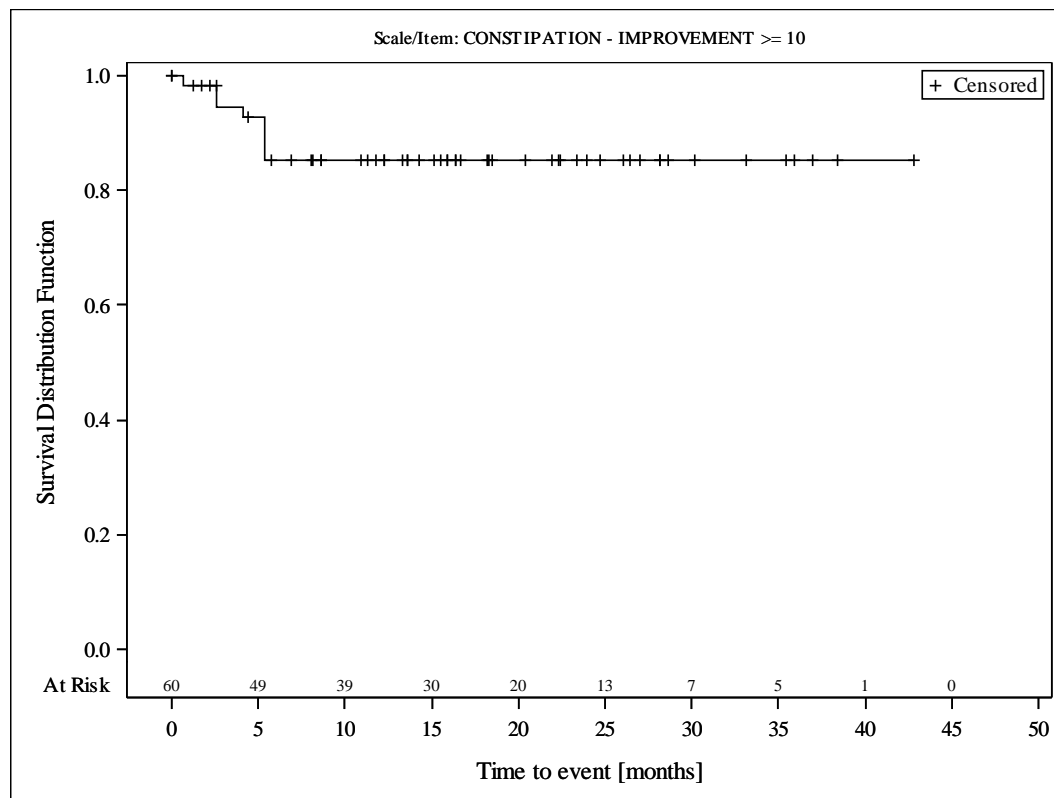


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes \geq 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

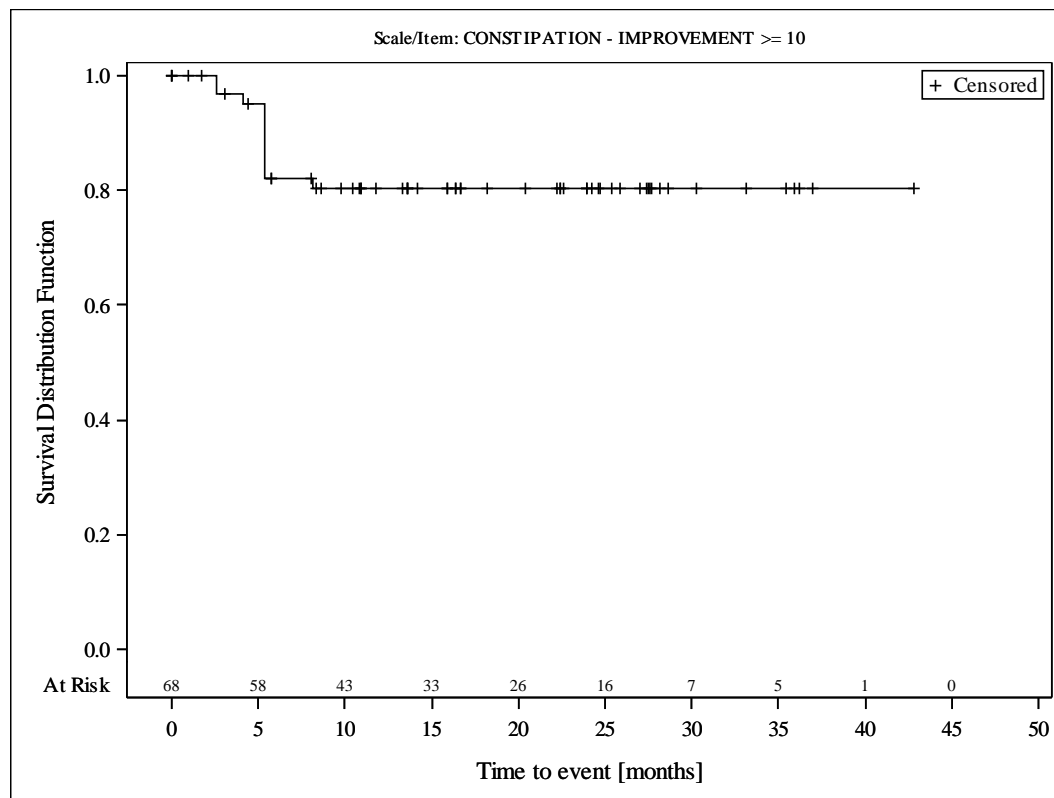


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

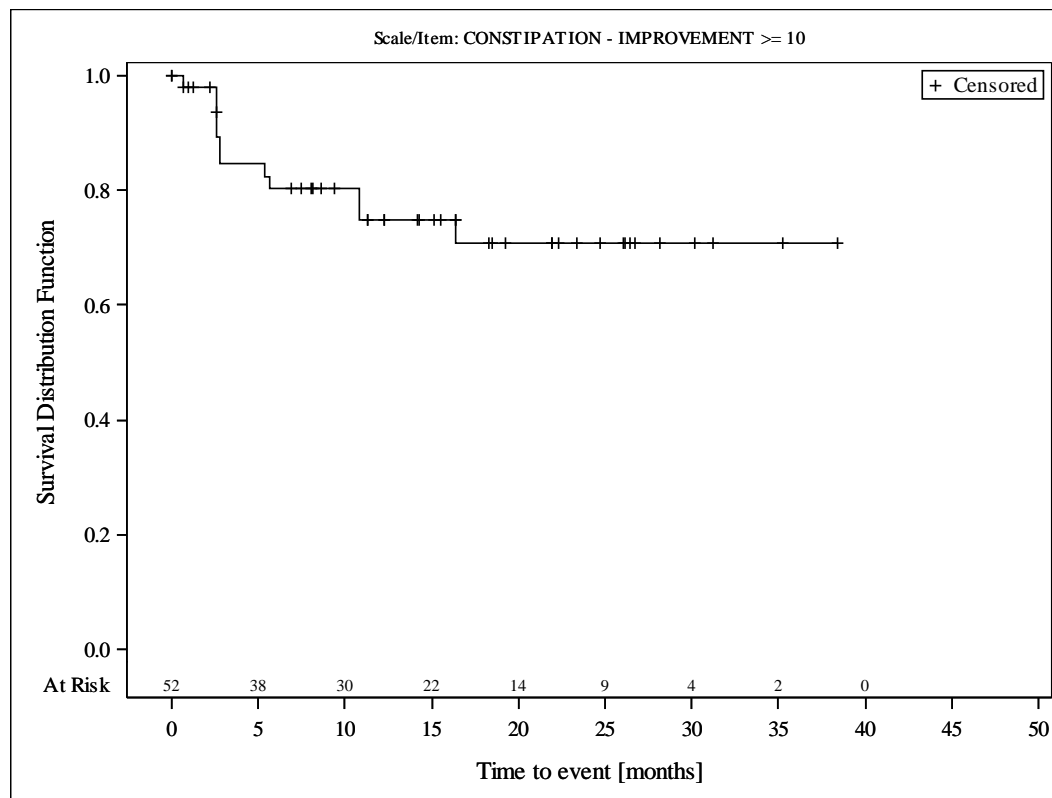


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

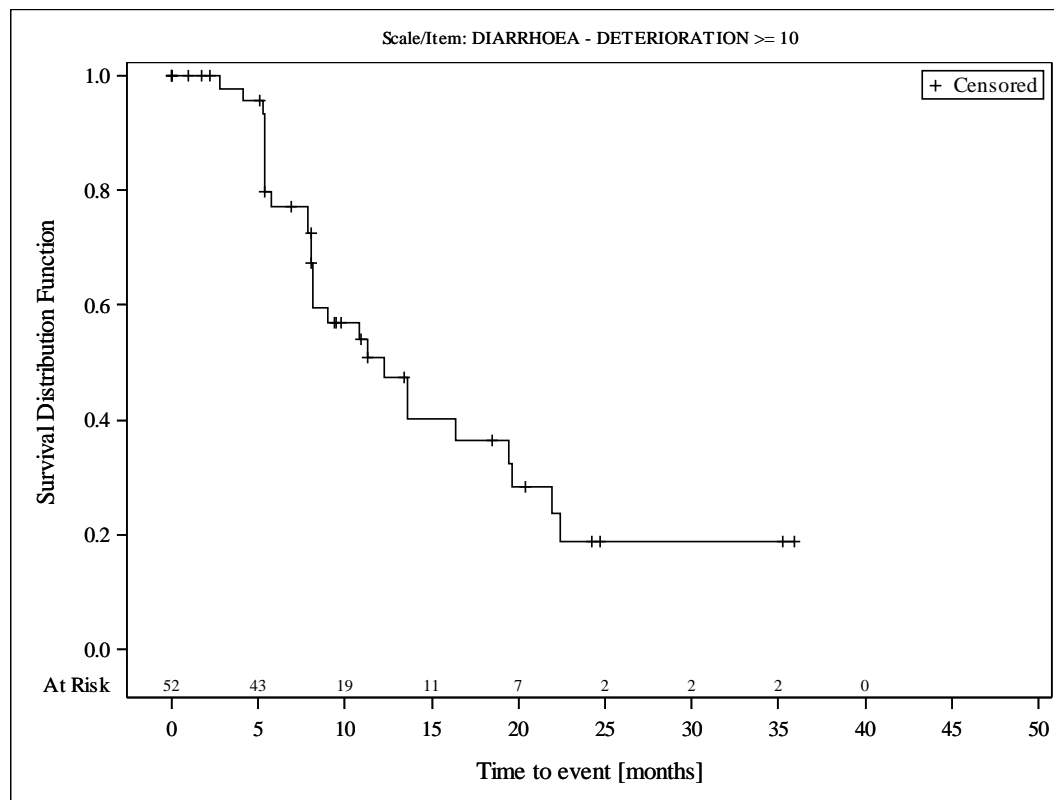


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

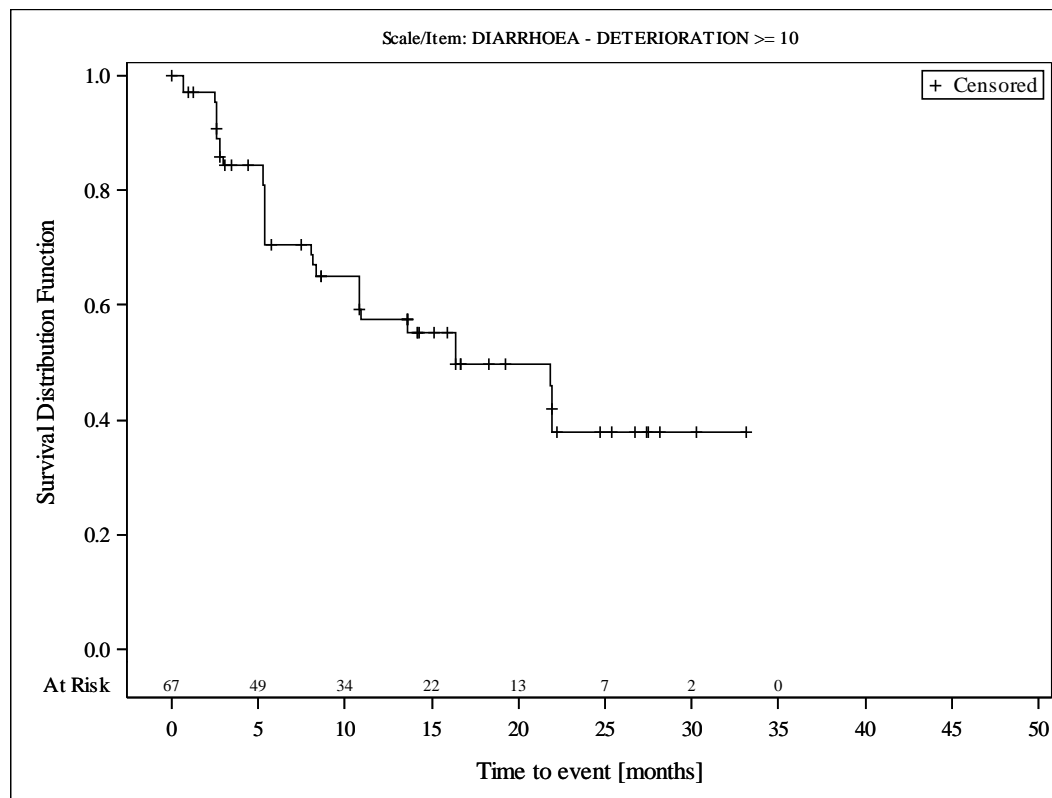


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

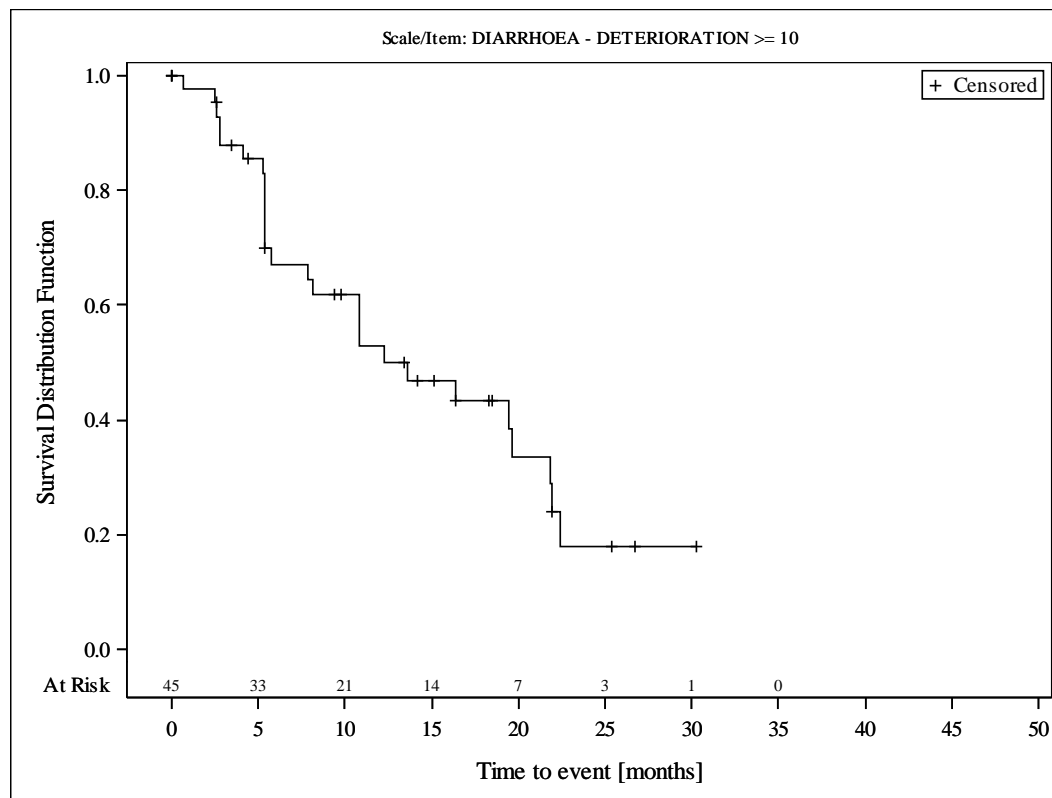


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

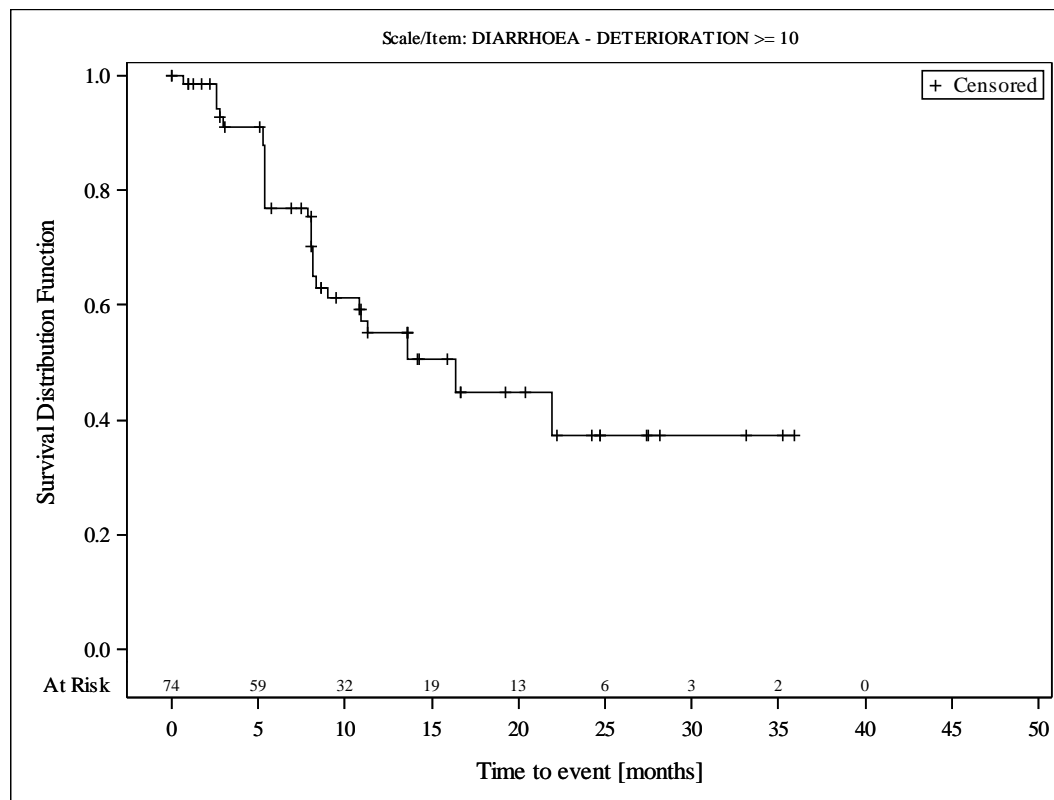


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

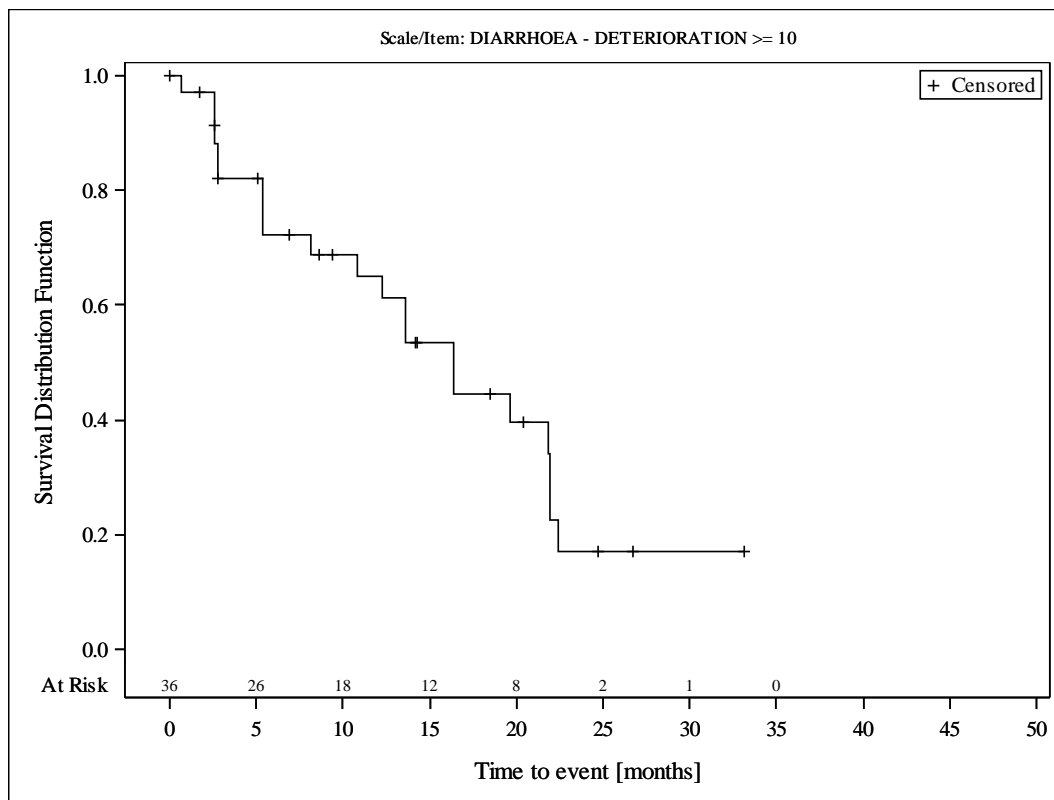


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

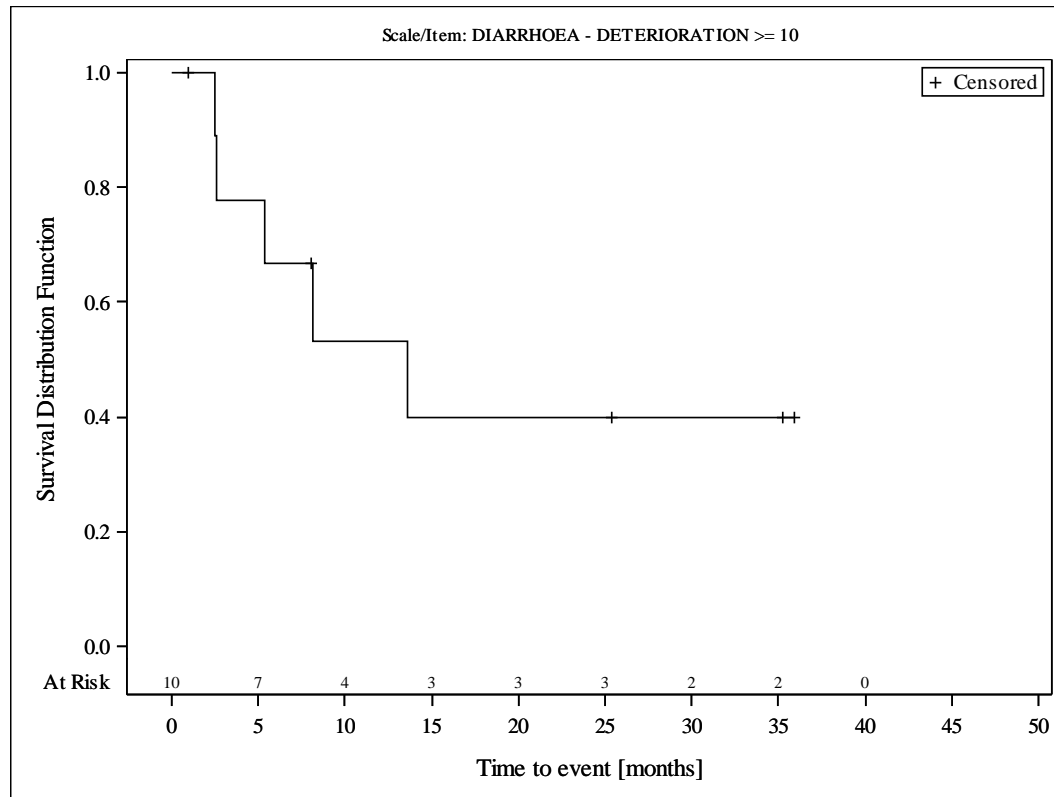


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

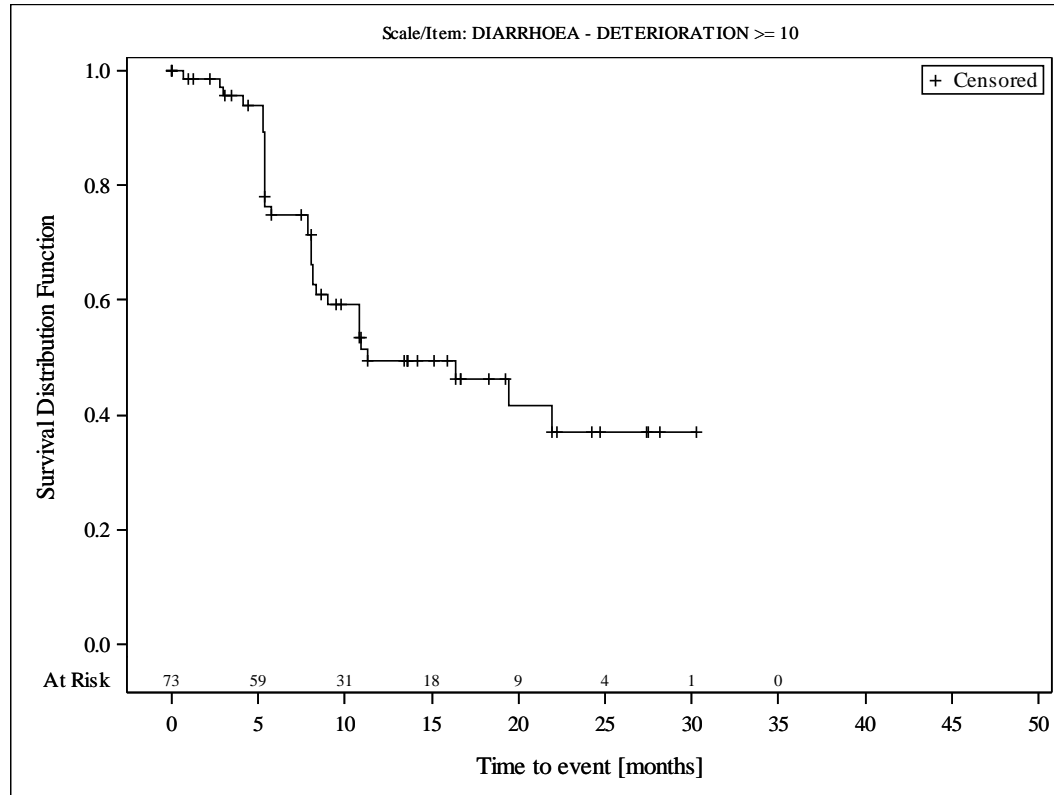


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

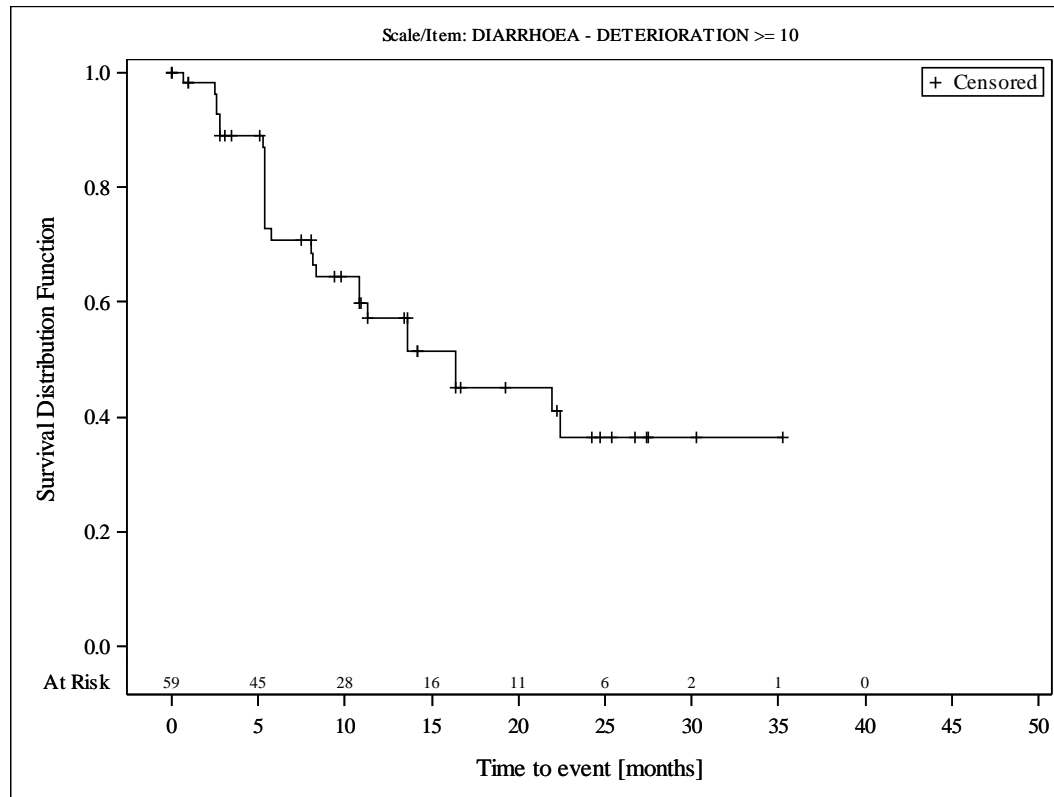


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

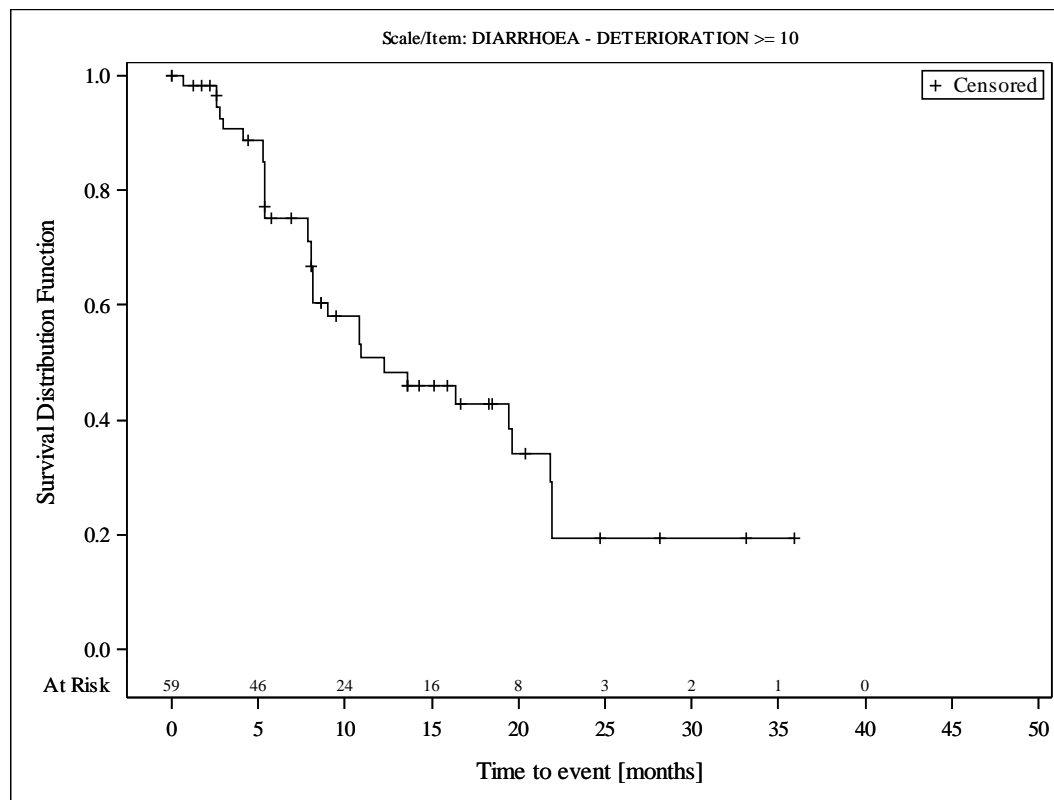


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

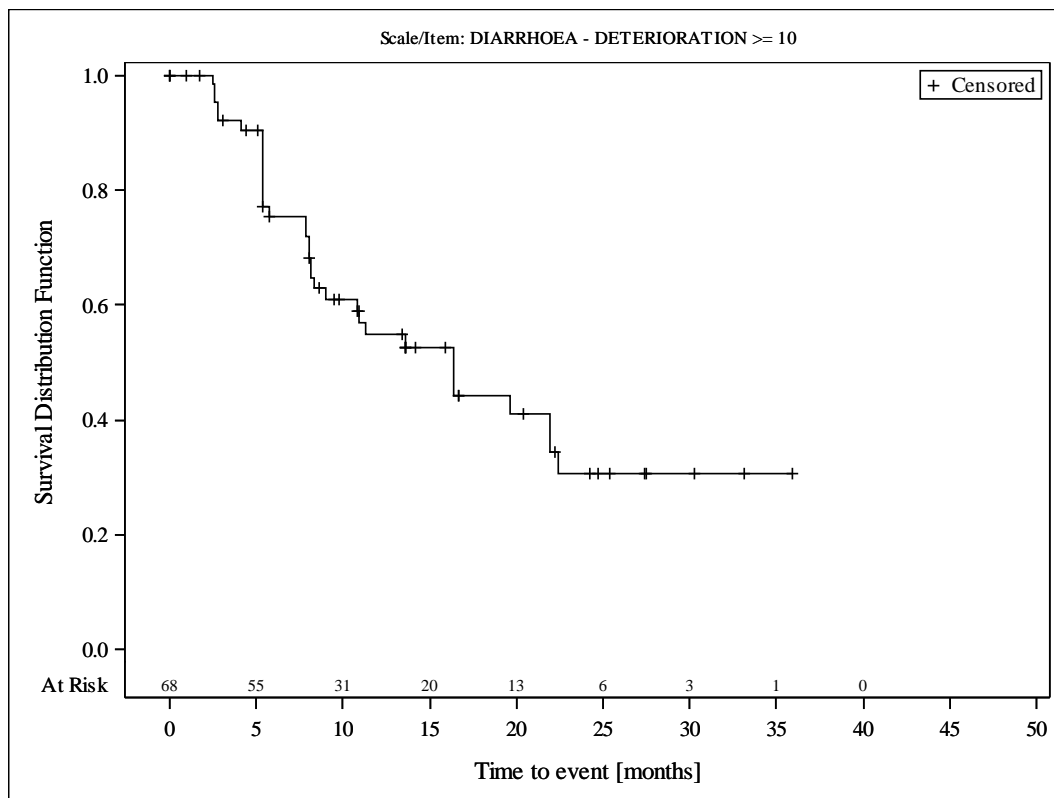


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

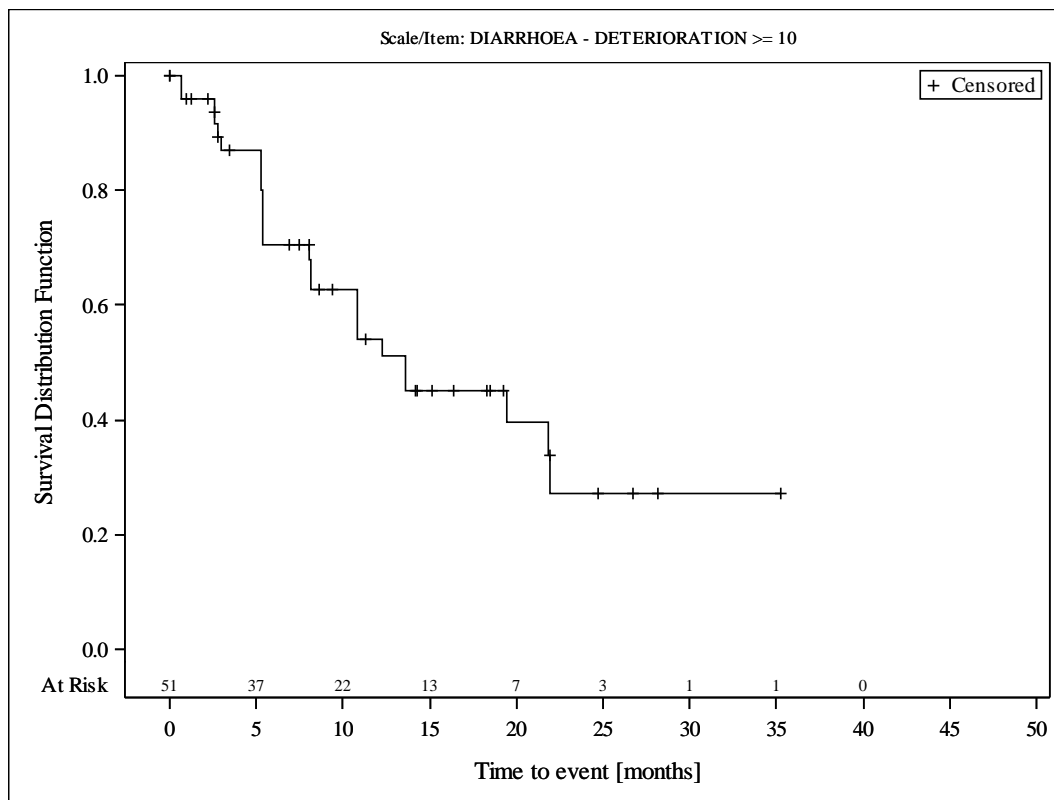


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

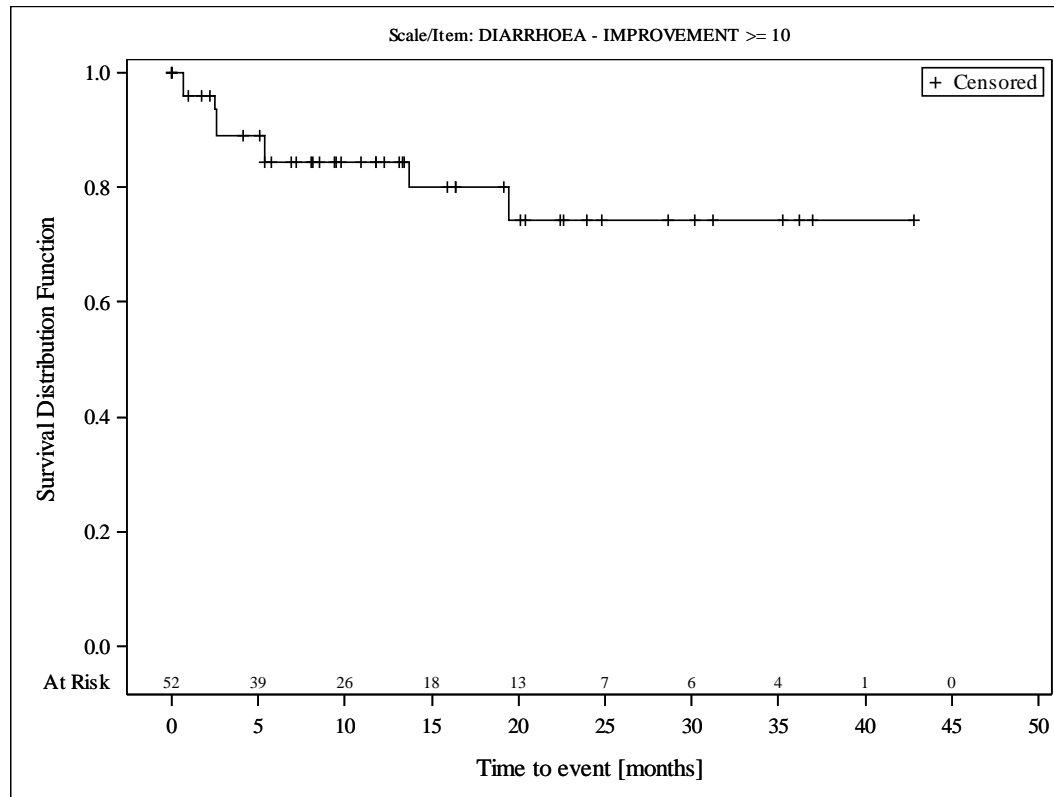


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

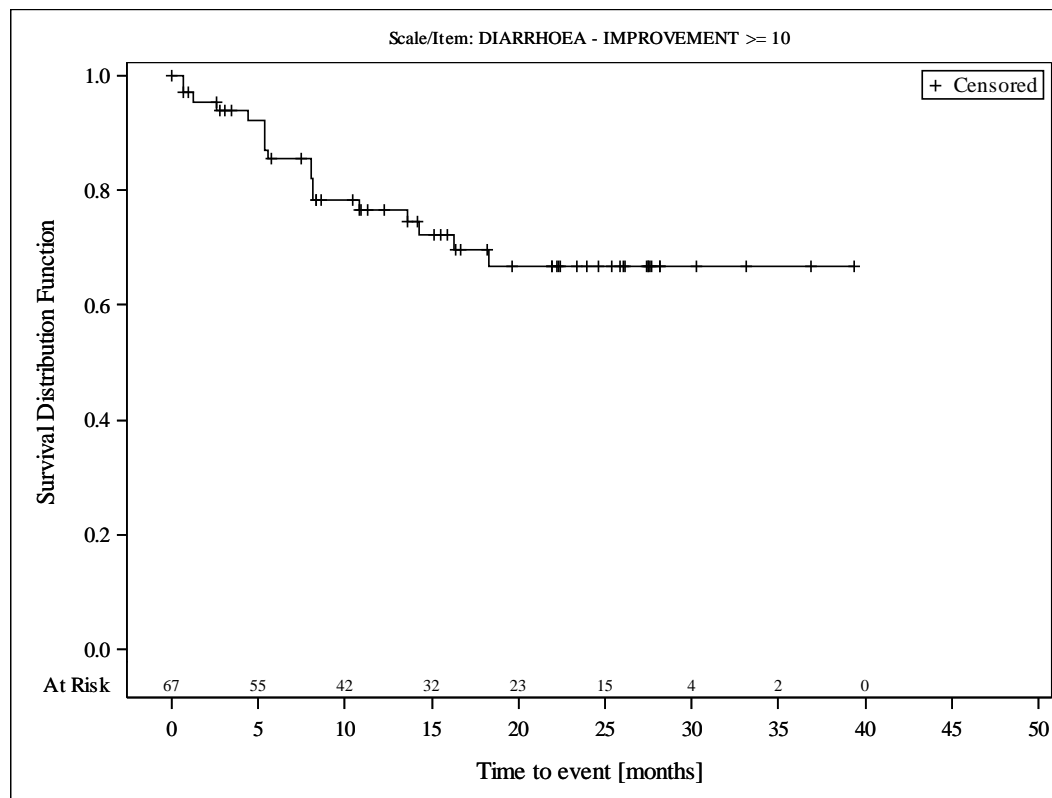


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

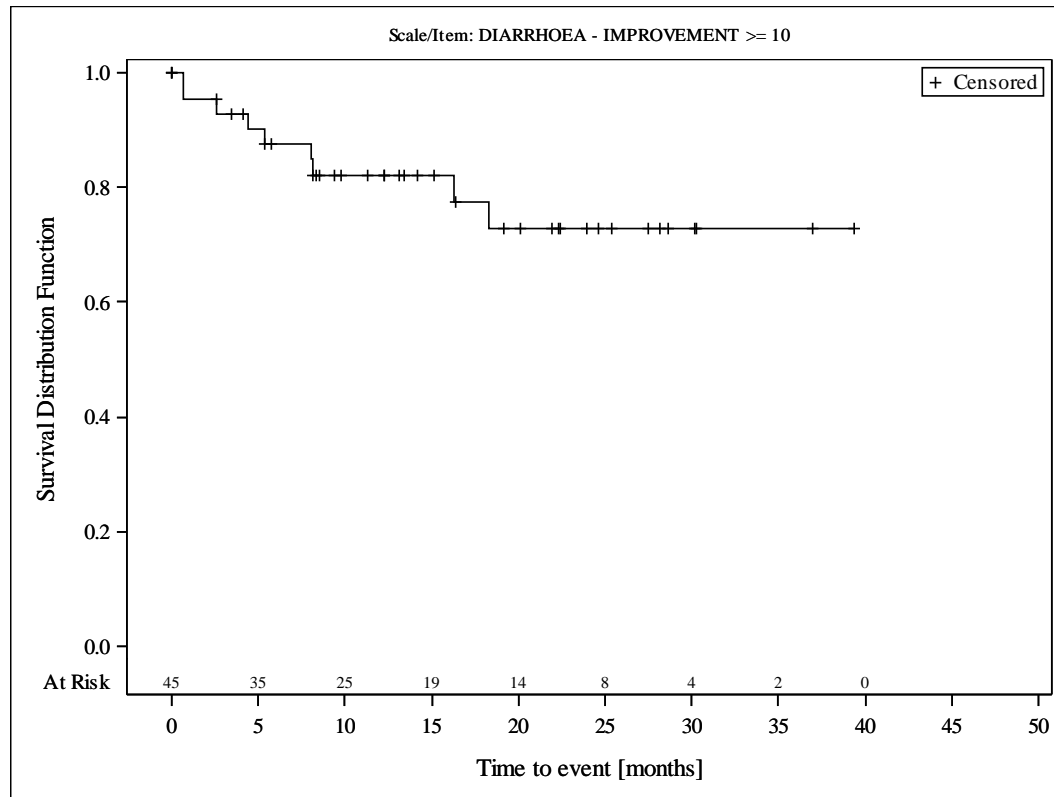


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

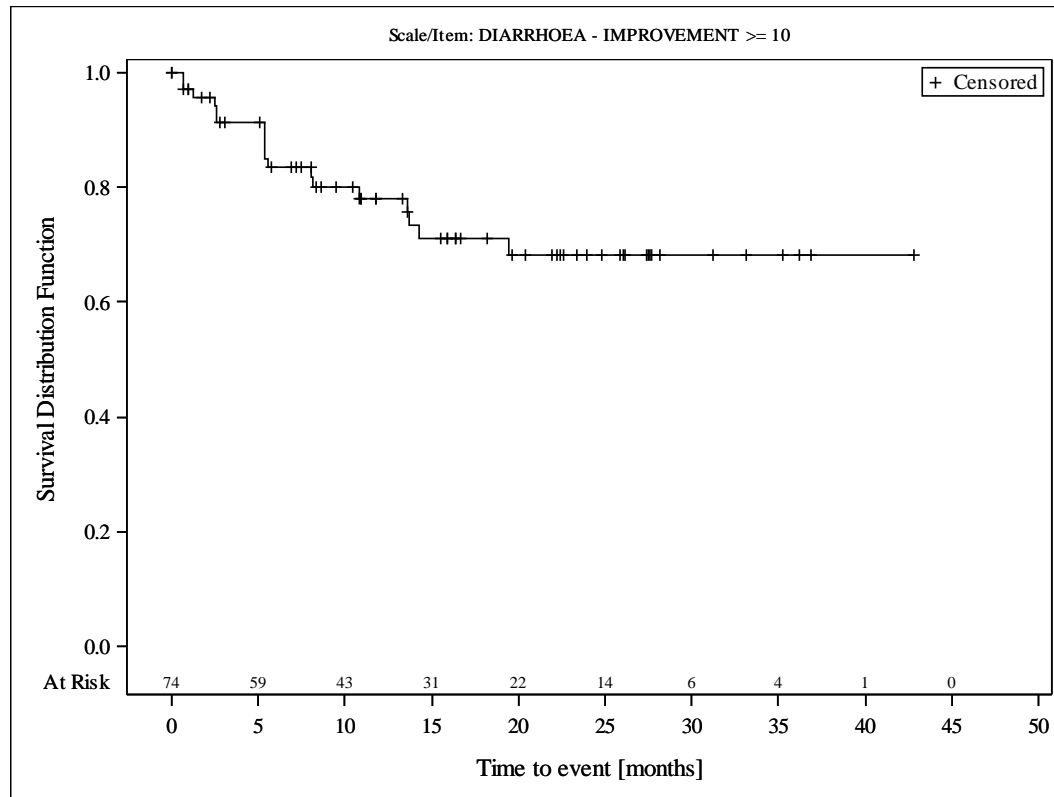


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

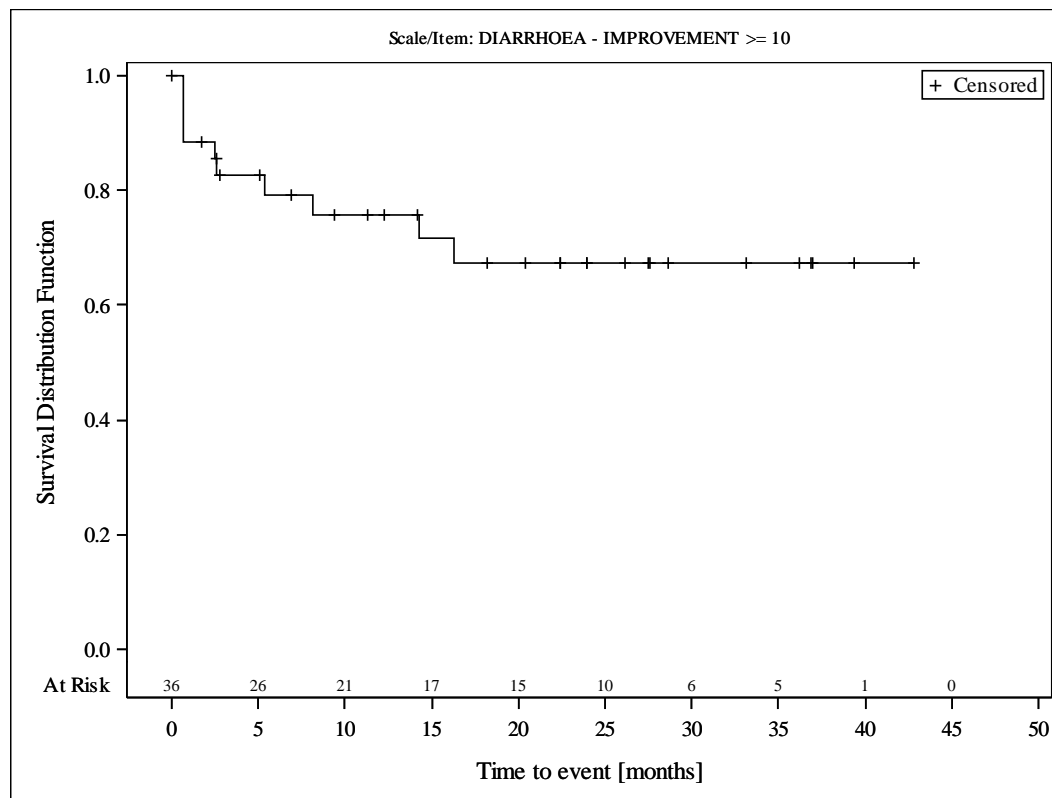


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

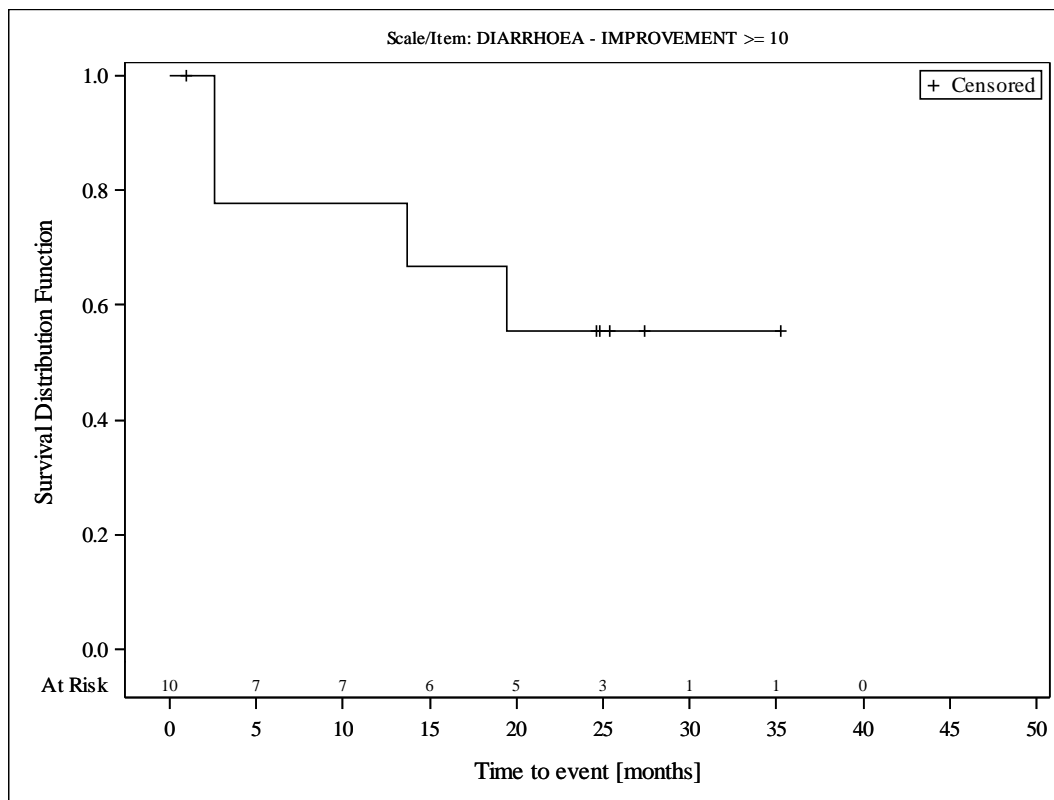


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

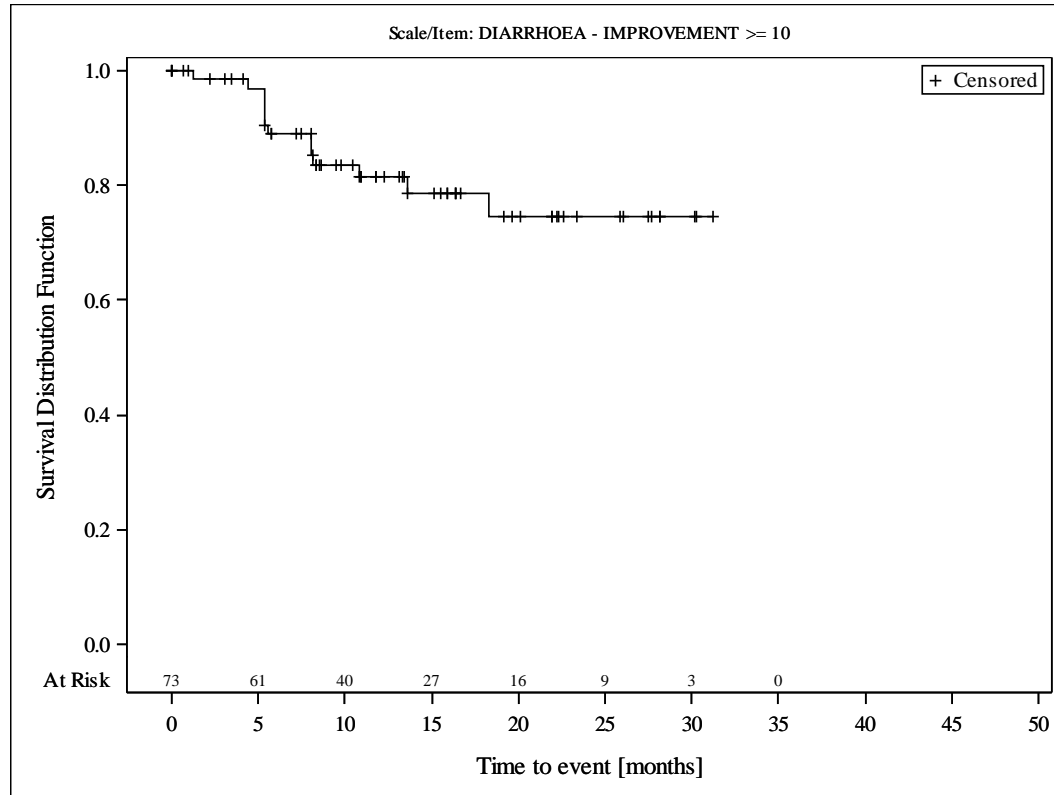


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

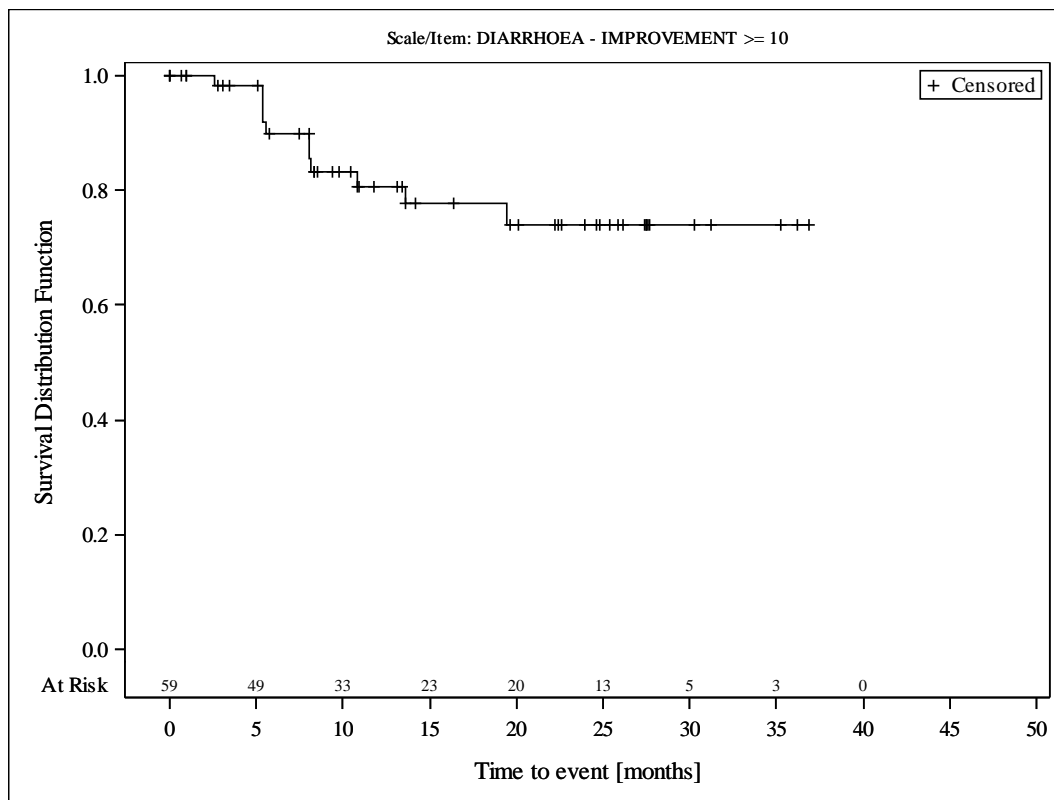


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

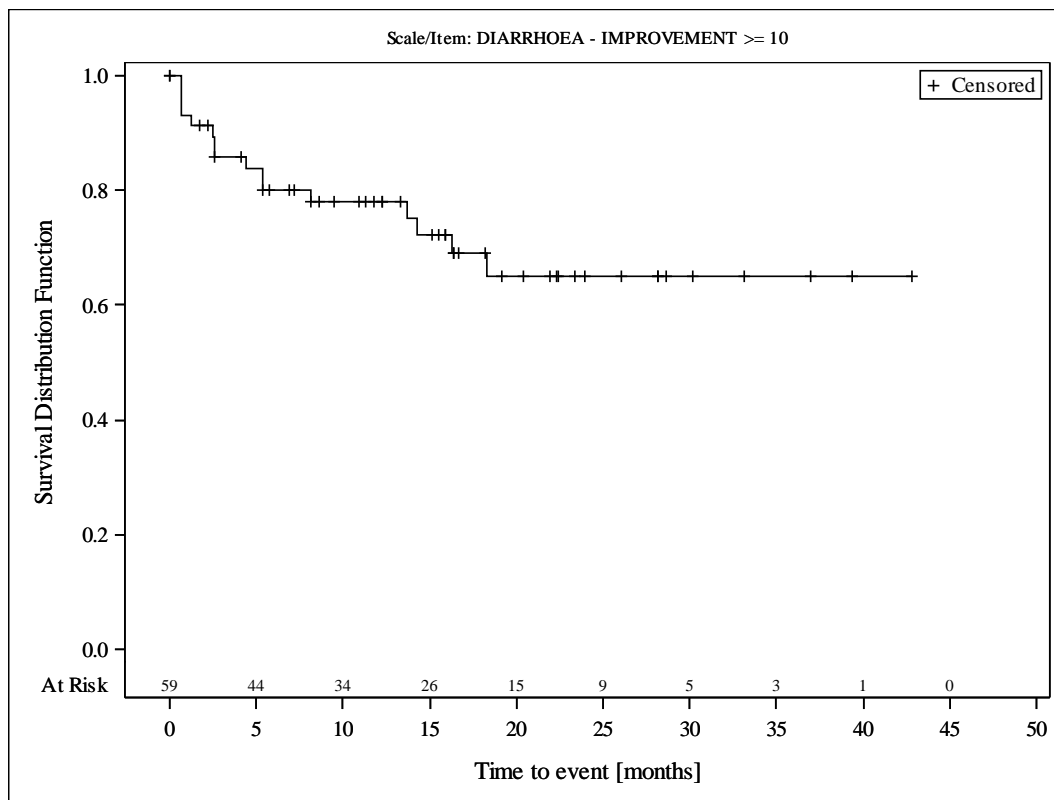


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

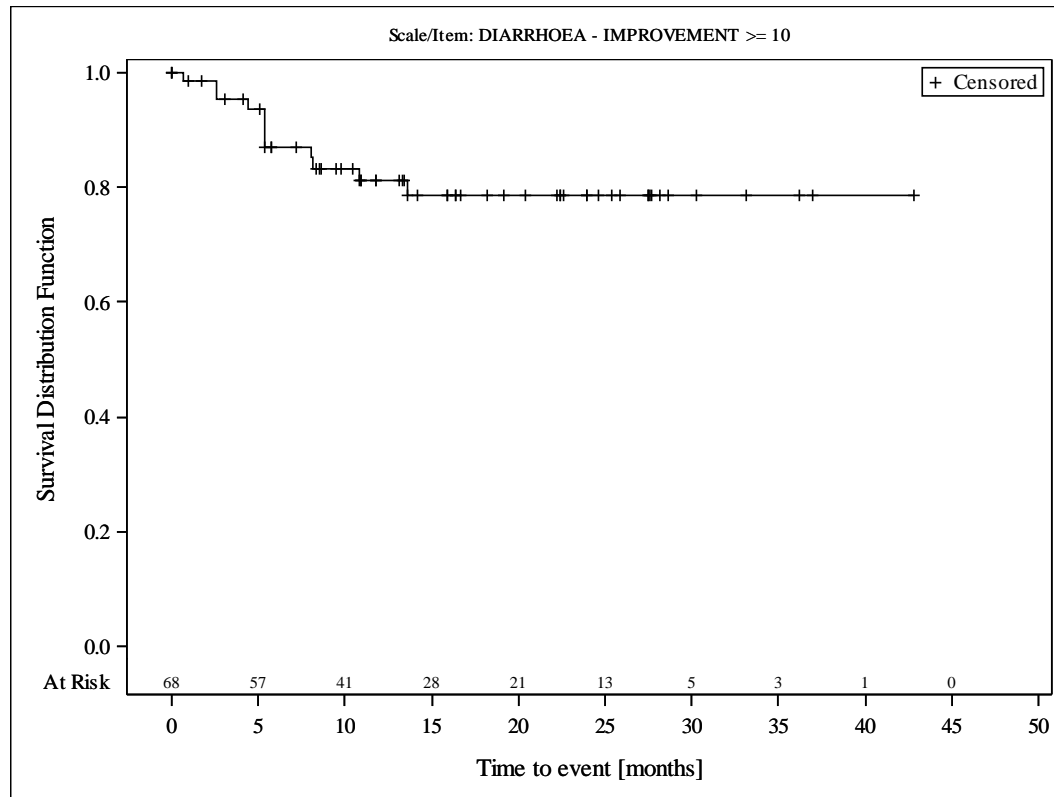


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

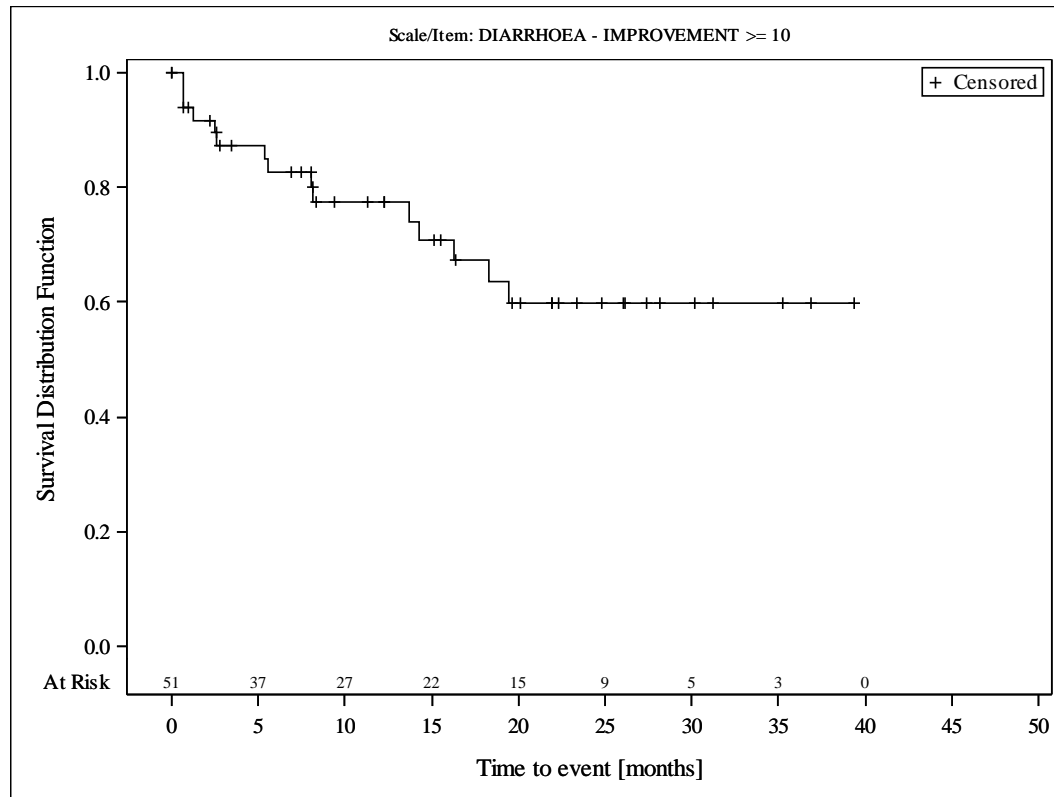


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

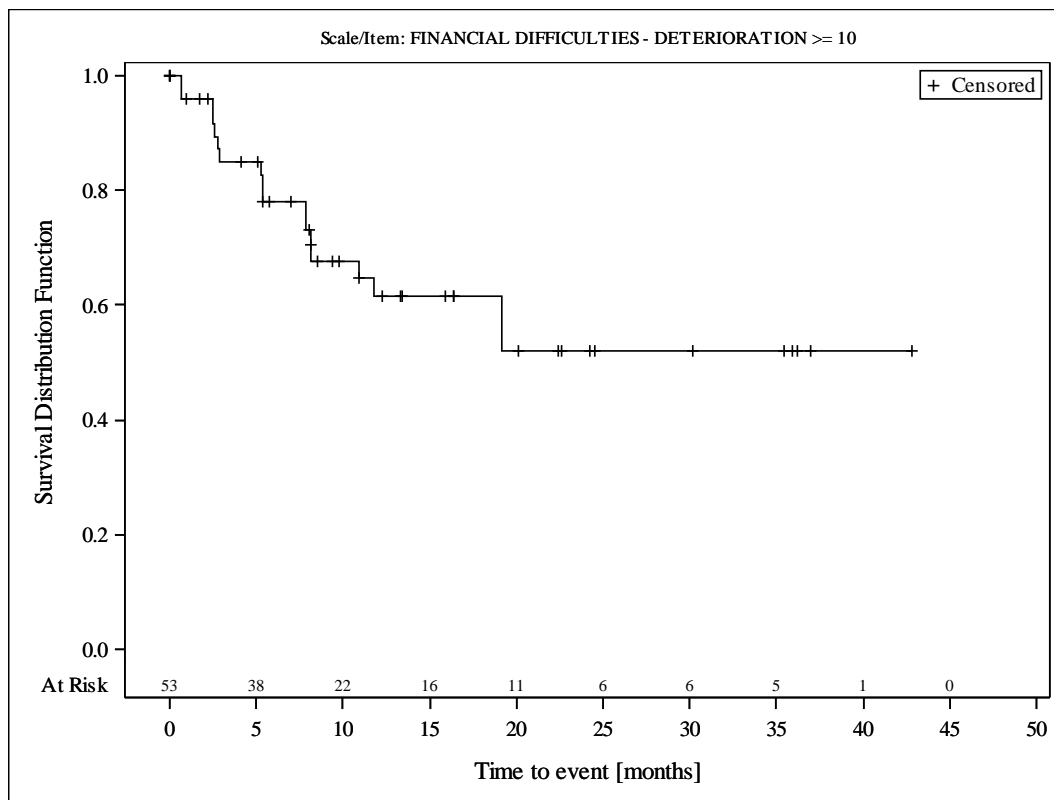


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

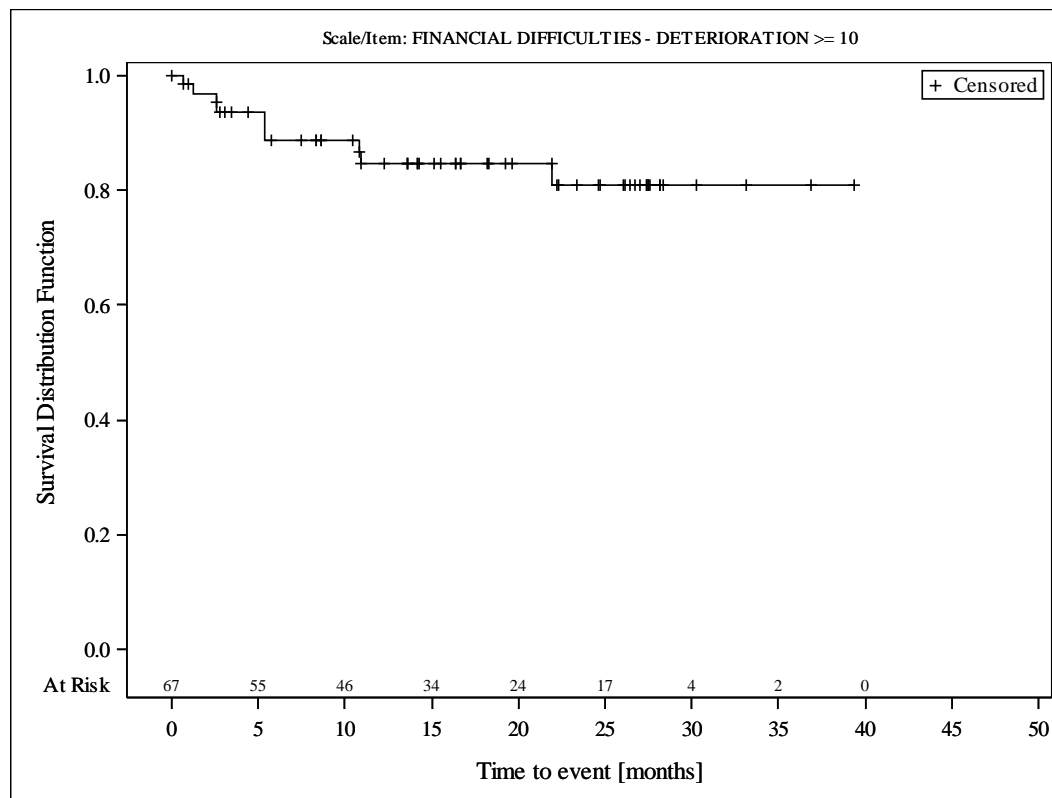


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

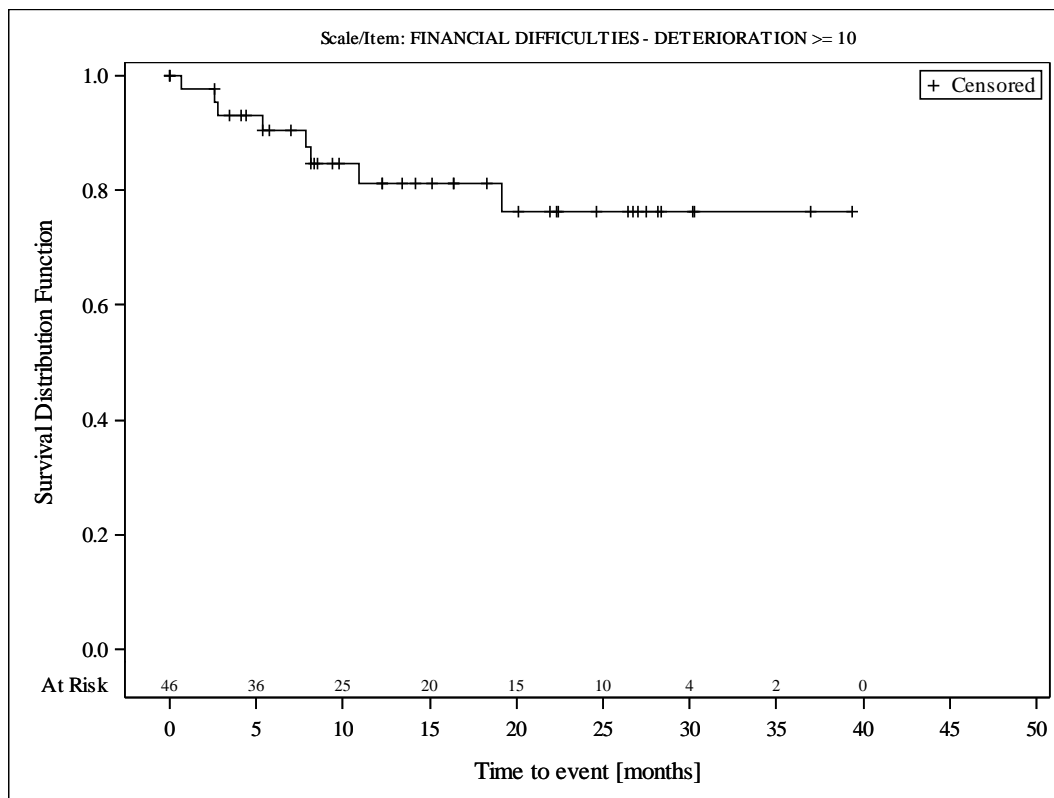


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

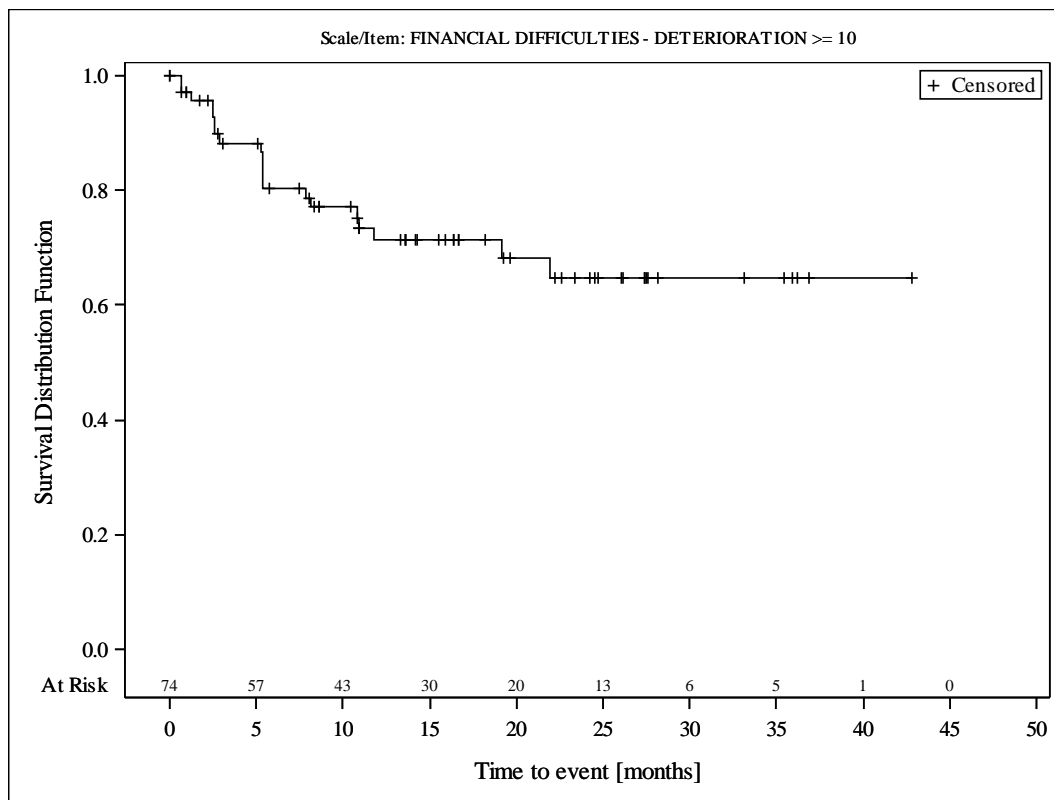


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

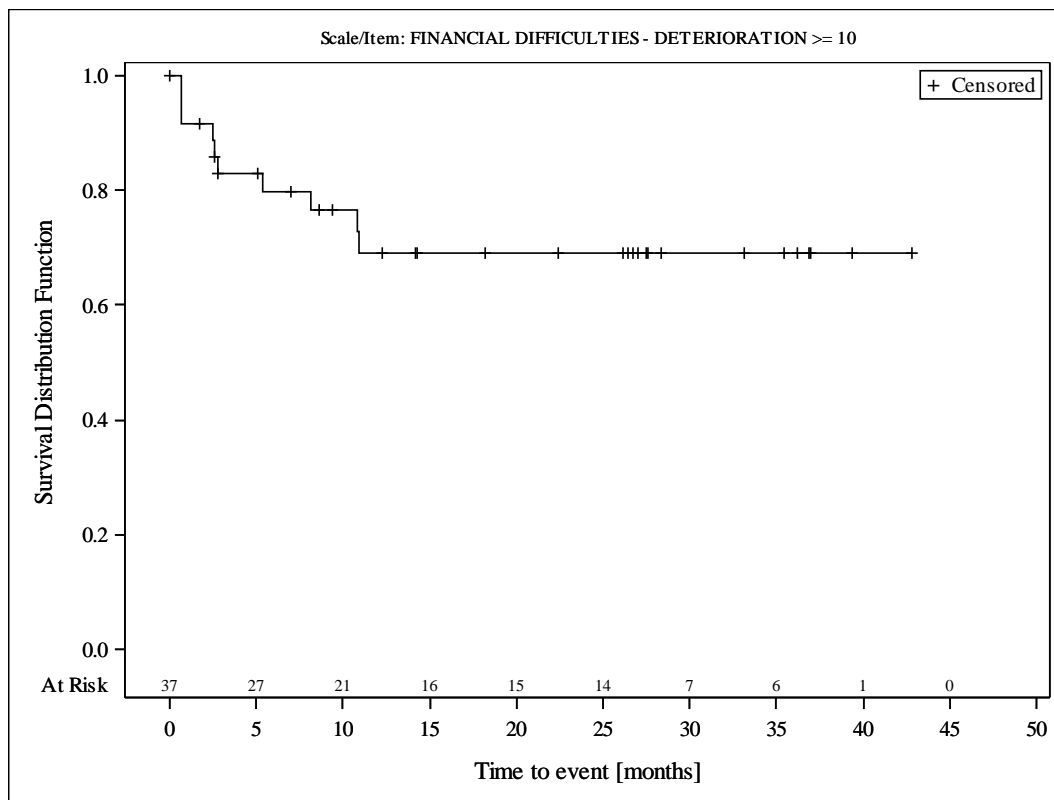


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

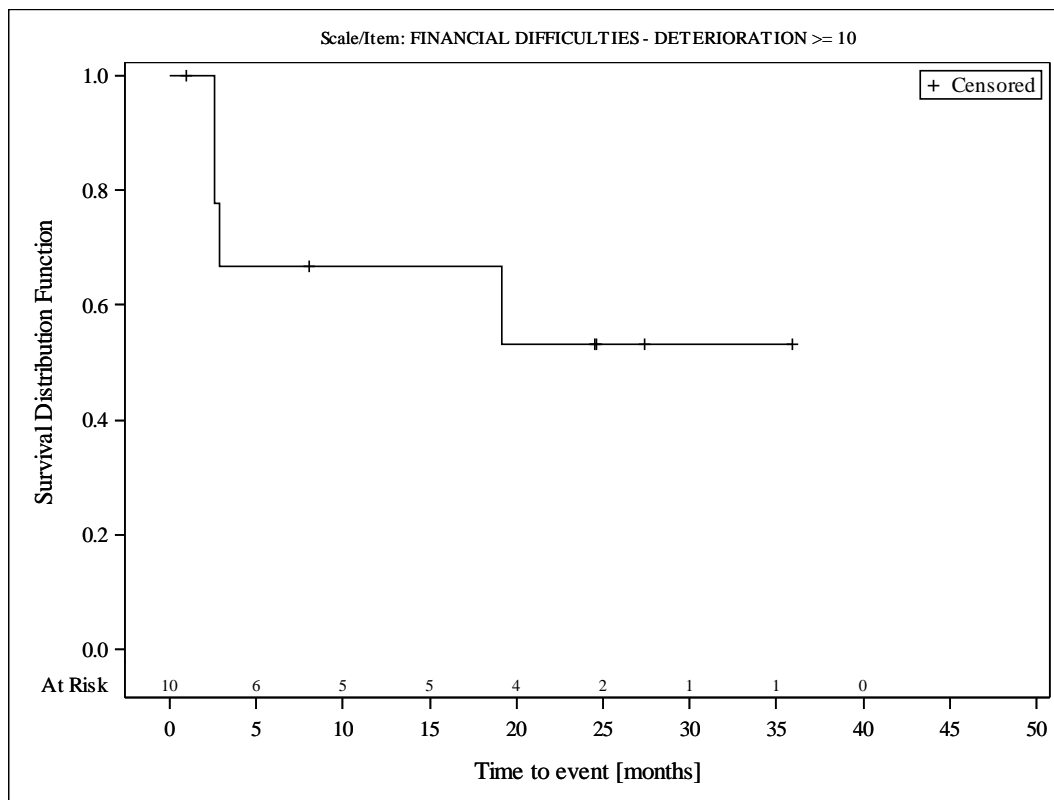


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

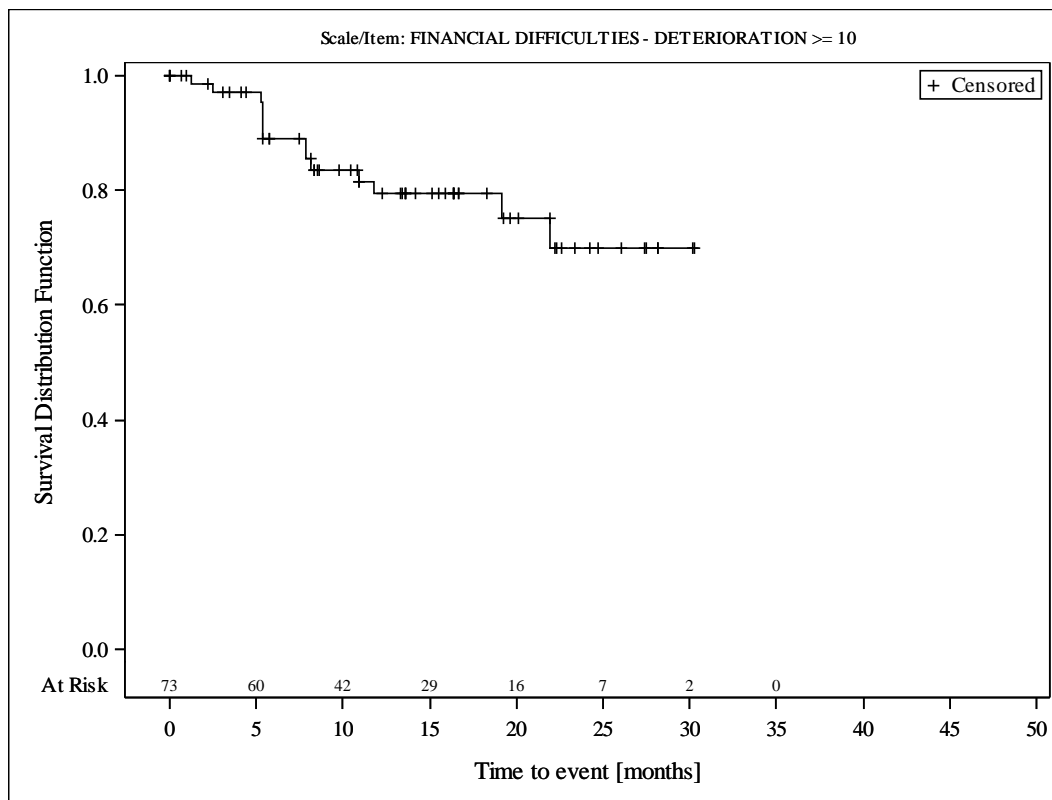


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

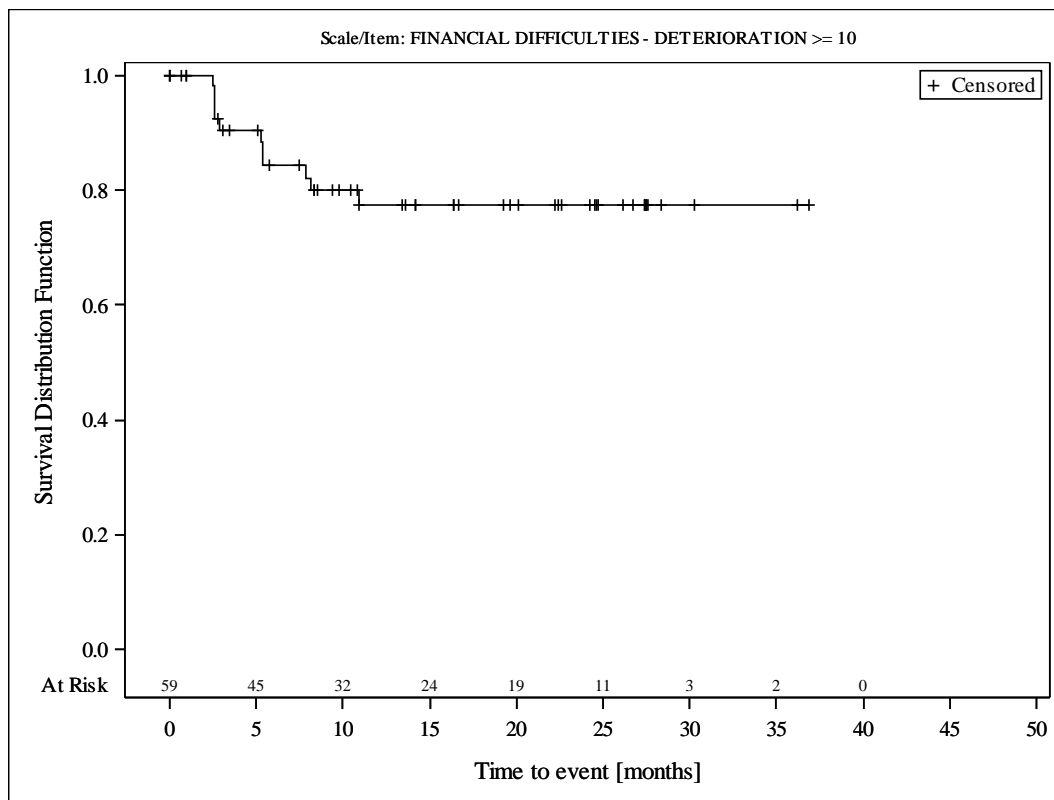


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

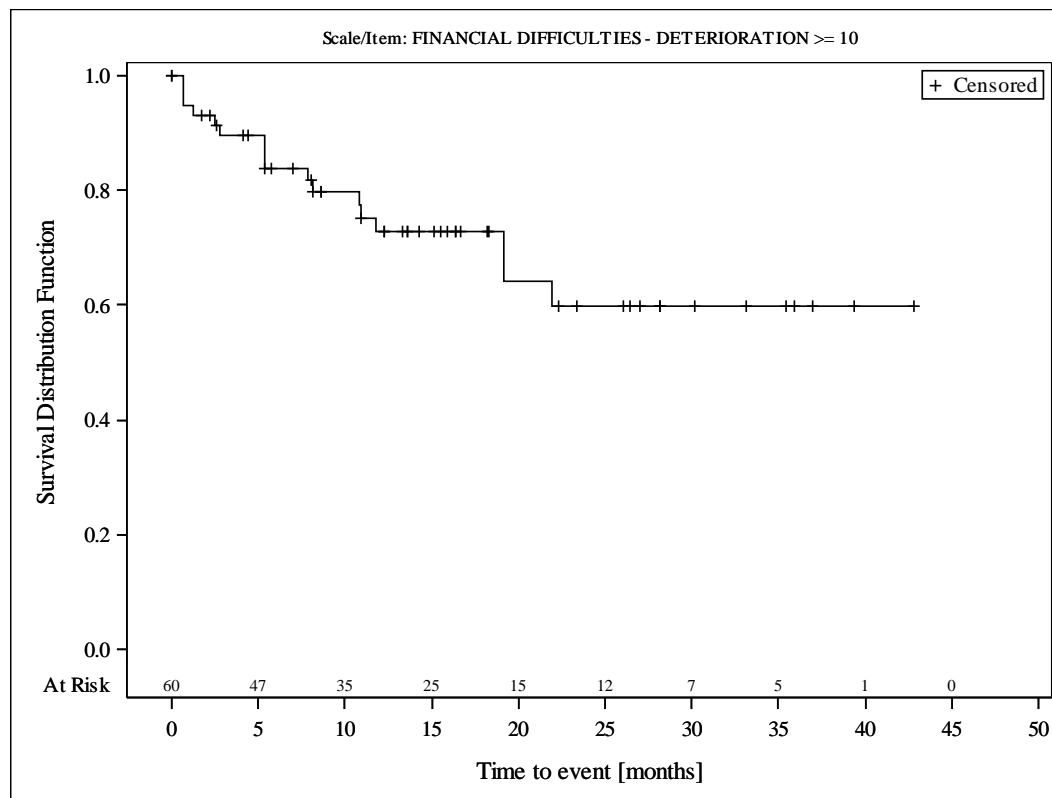


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

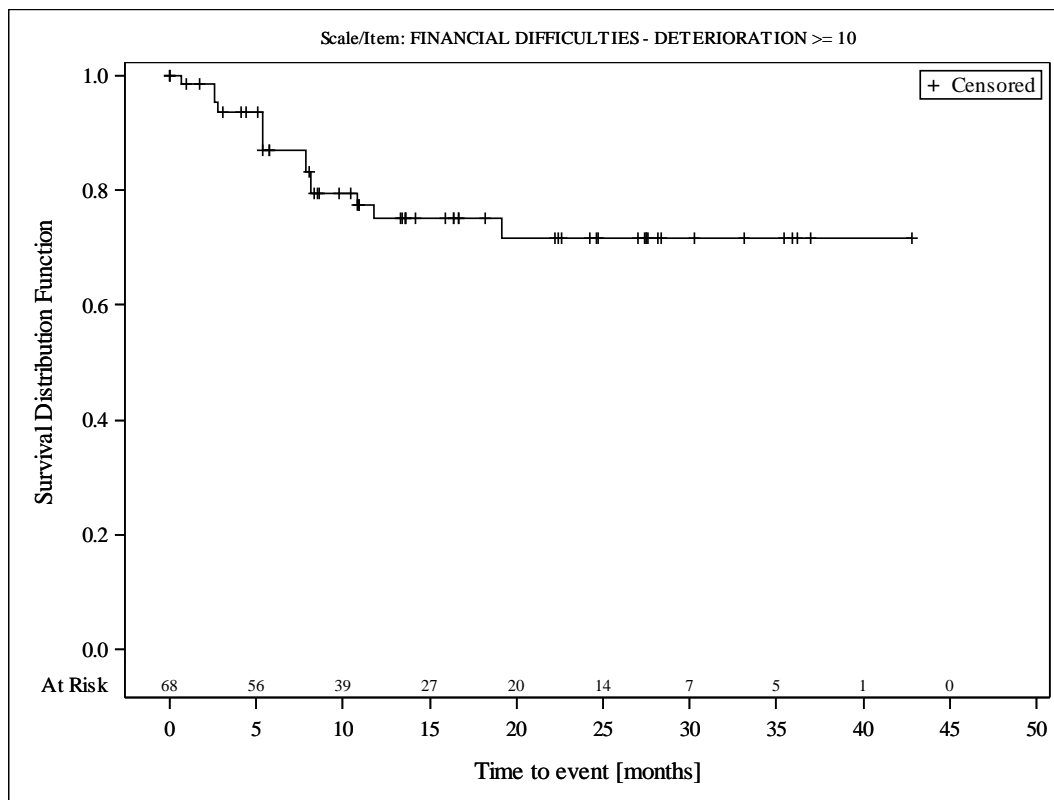


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

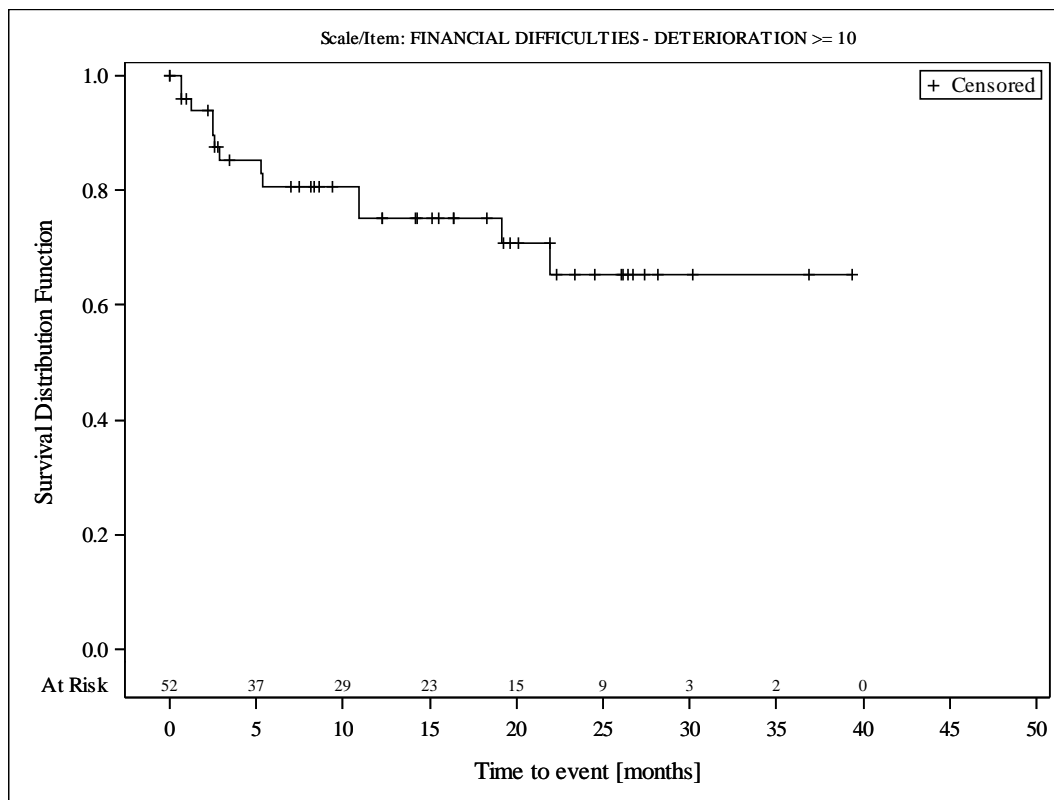


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

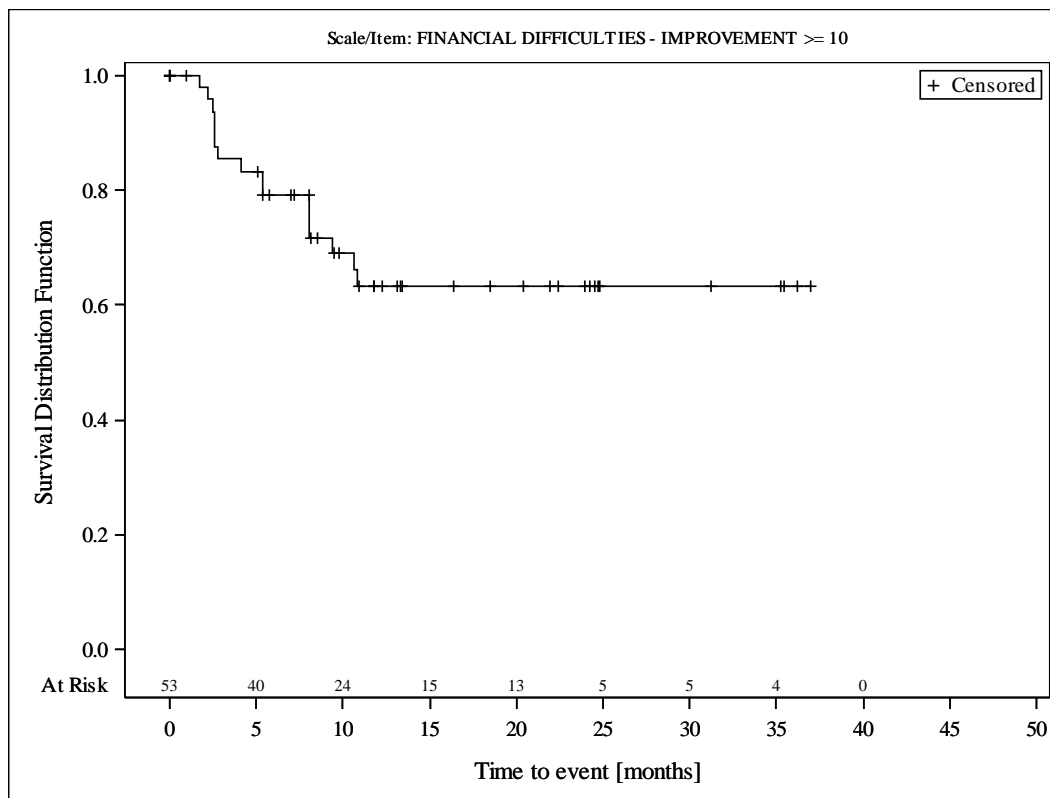


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

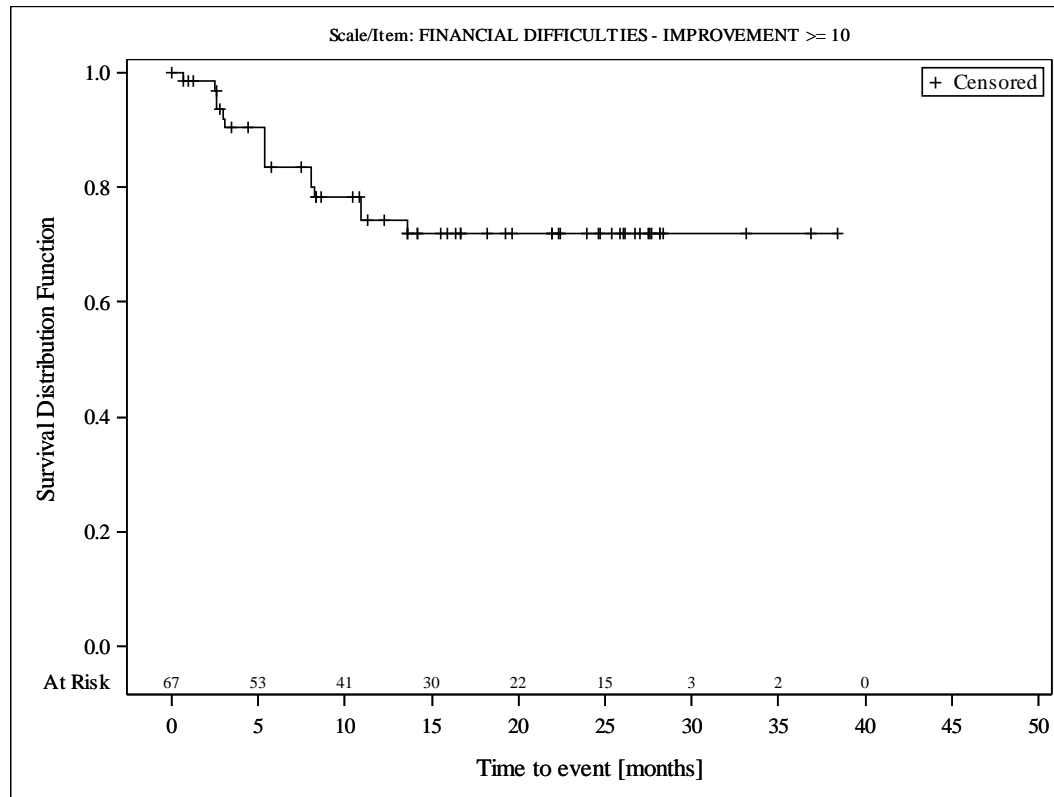


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

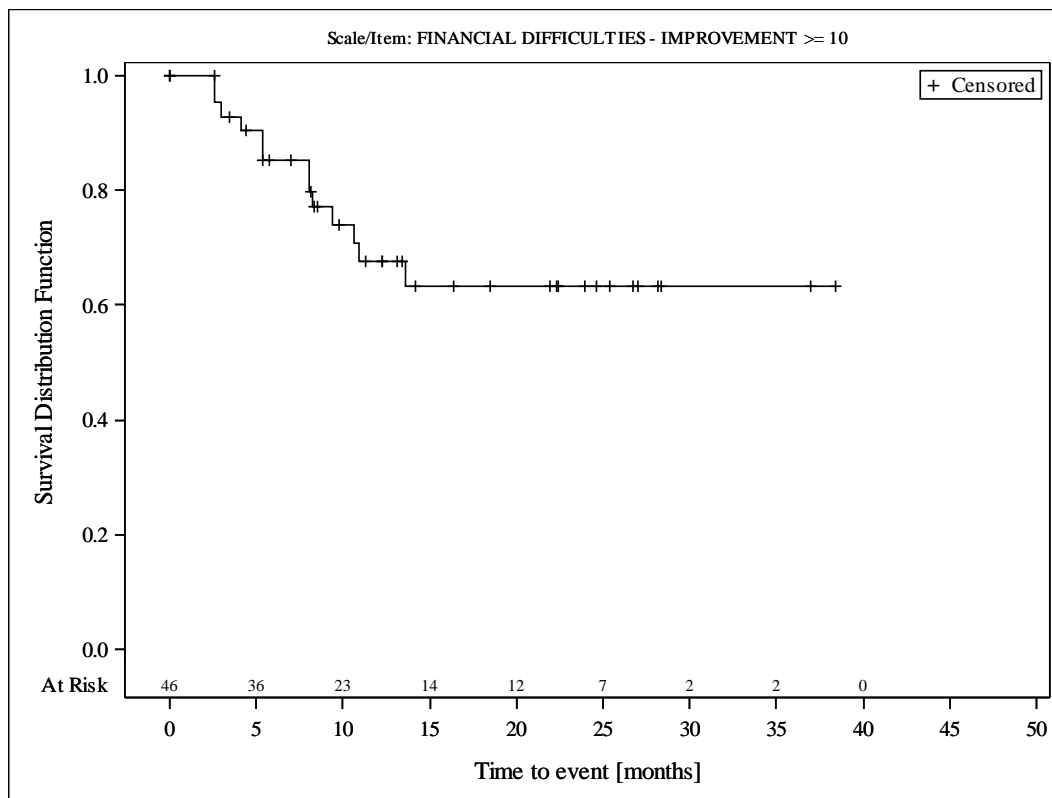


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

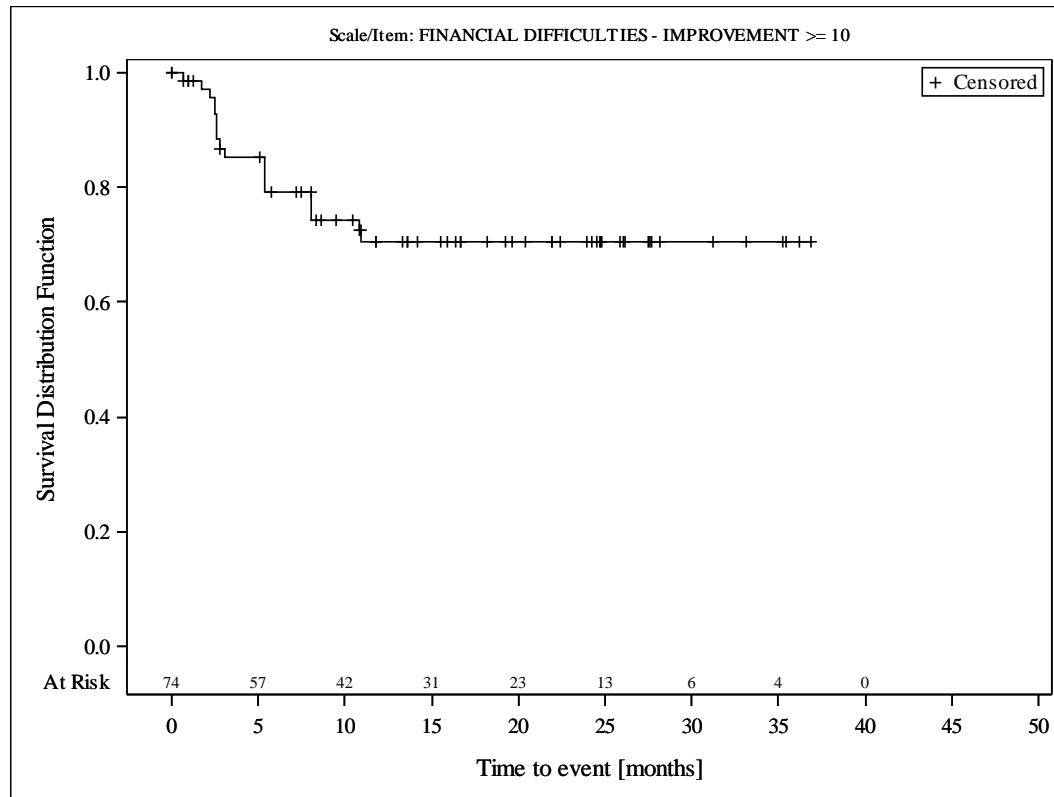


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

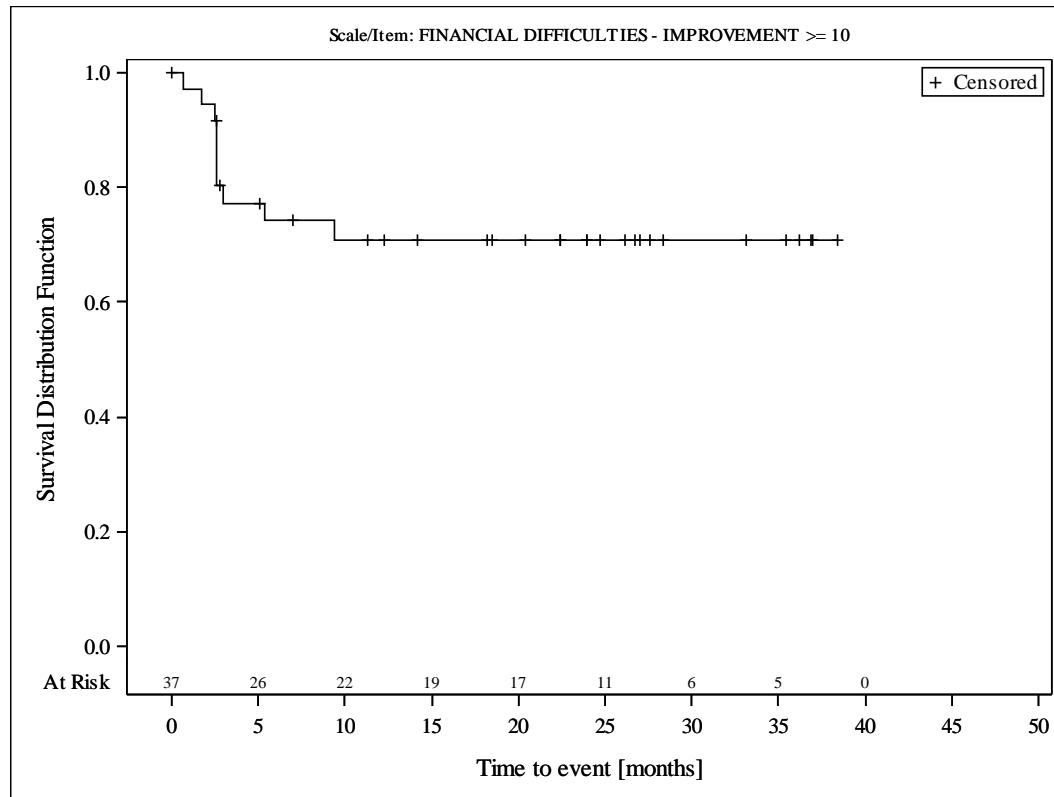


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

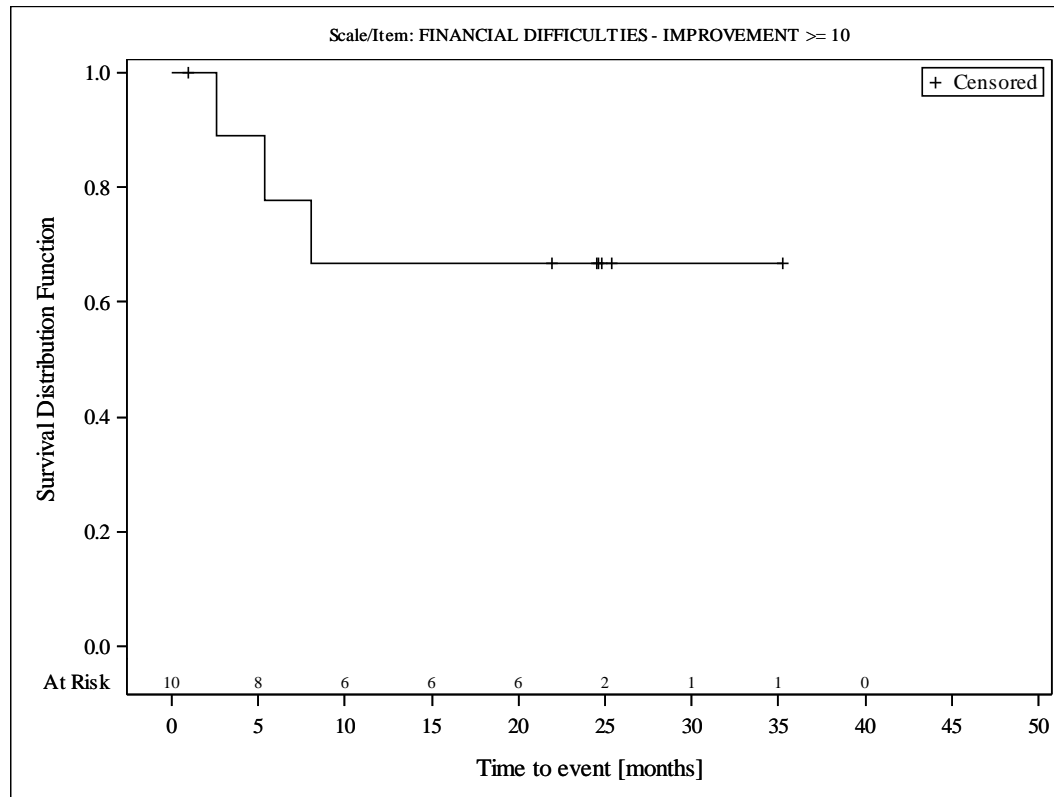


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

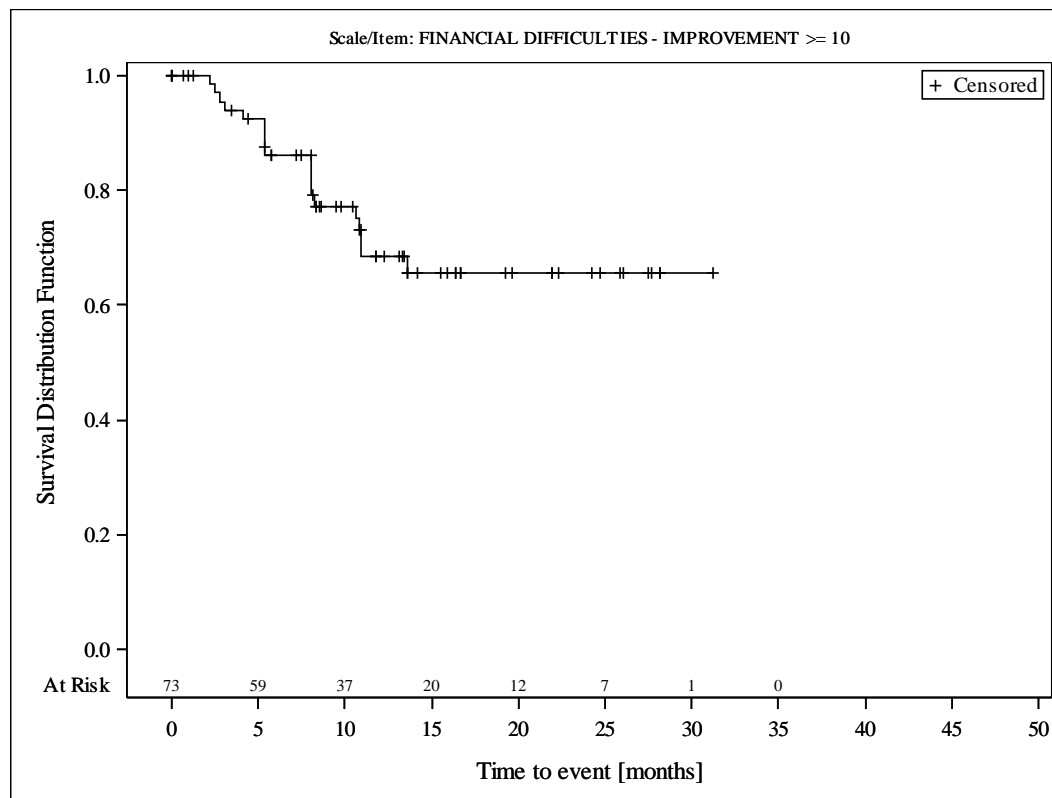


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

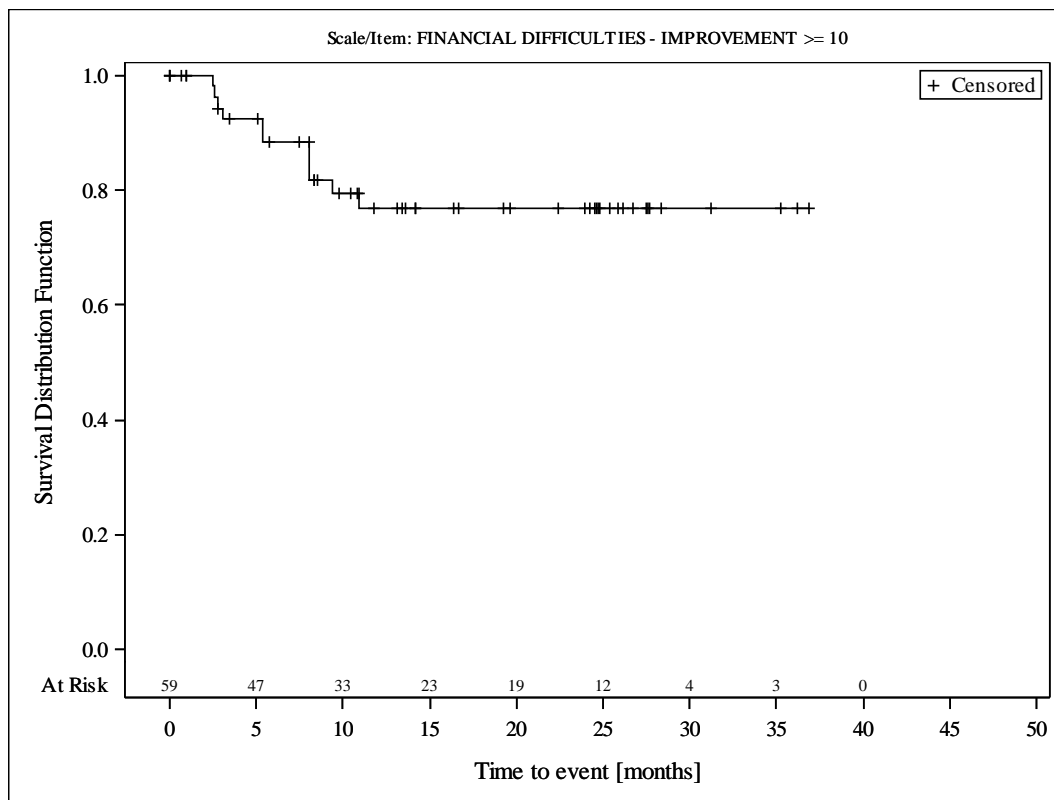


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

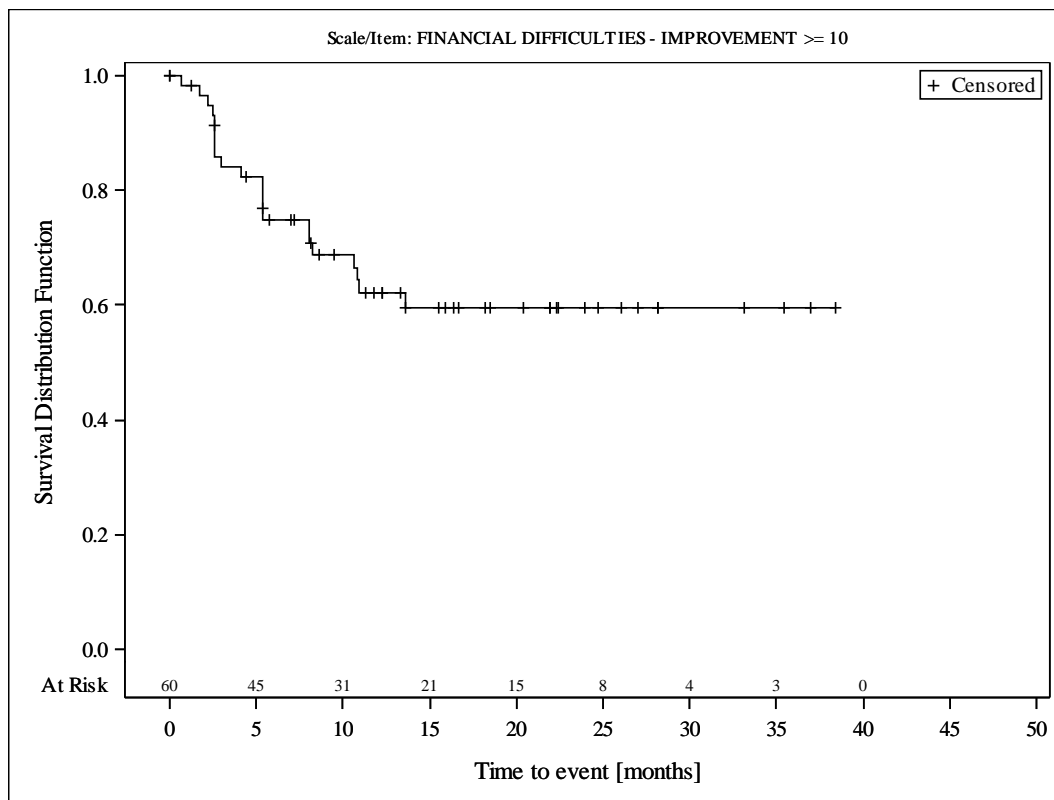


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes \geq 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

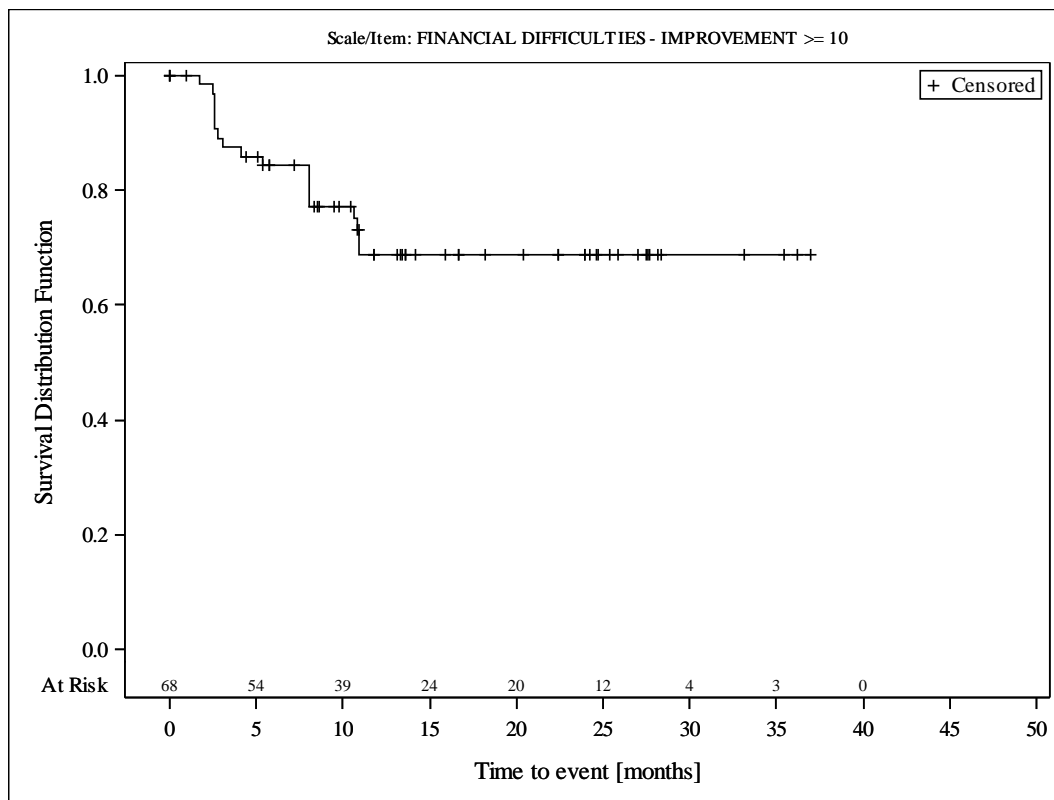


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

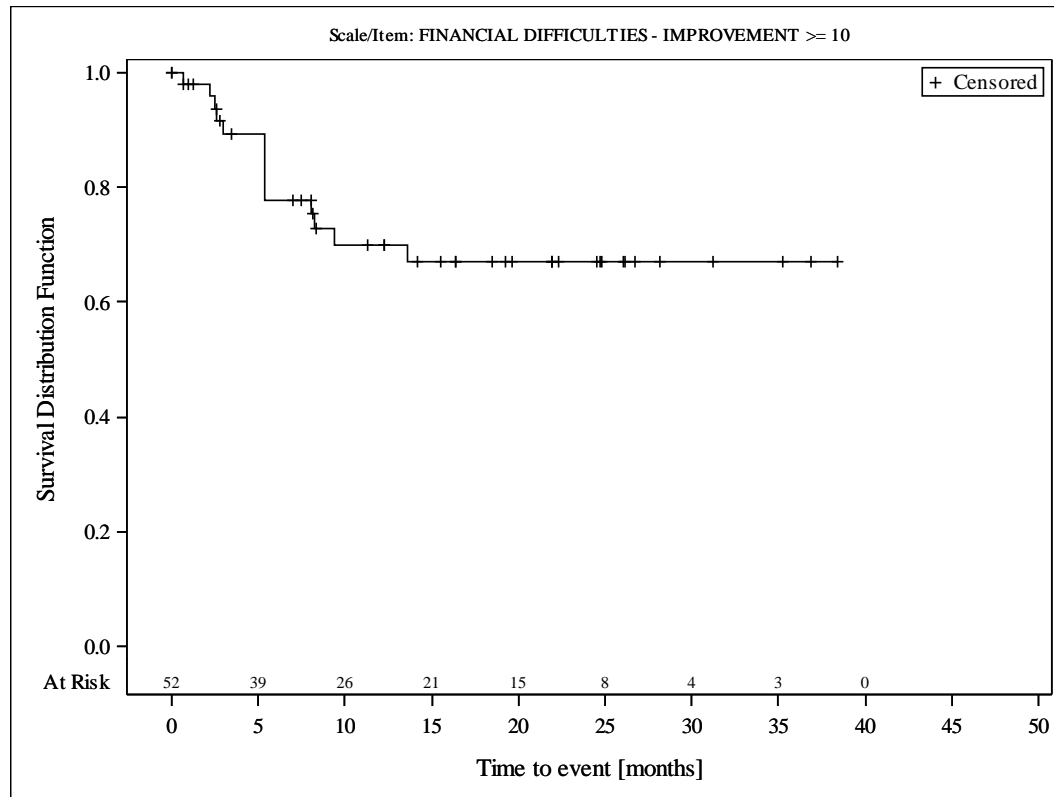


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final



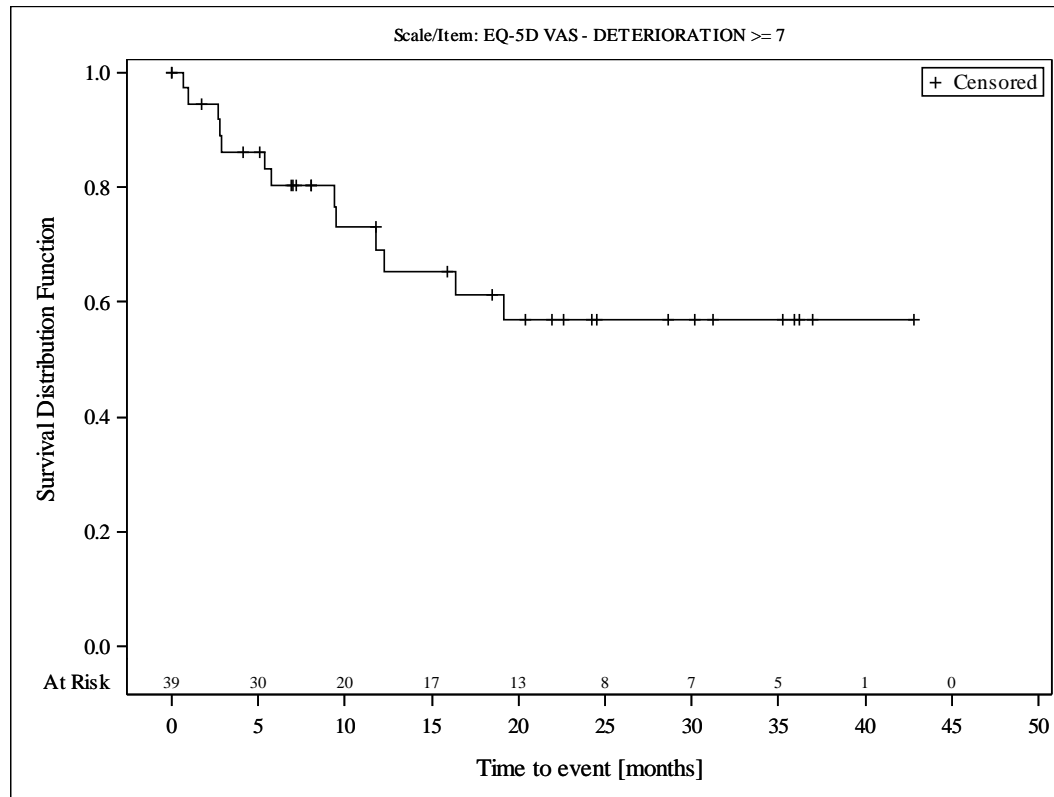
Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

Anhang 4-G 1.6.2: EQ-5D-VAS

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

Table 14.SP3.3.4.2.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

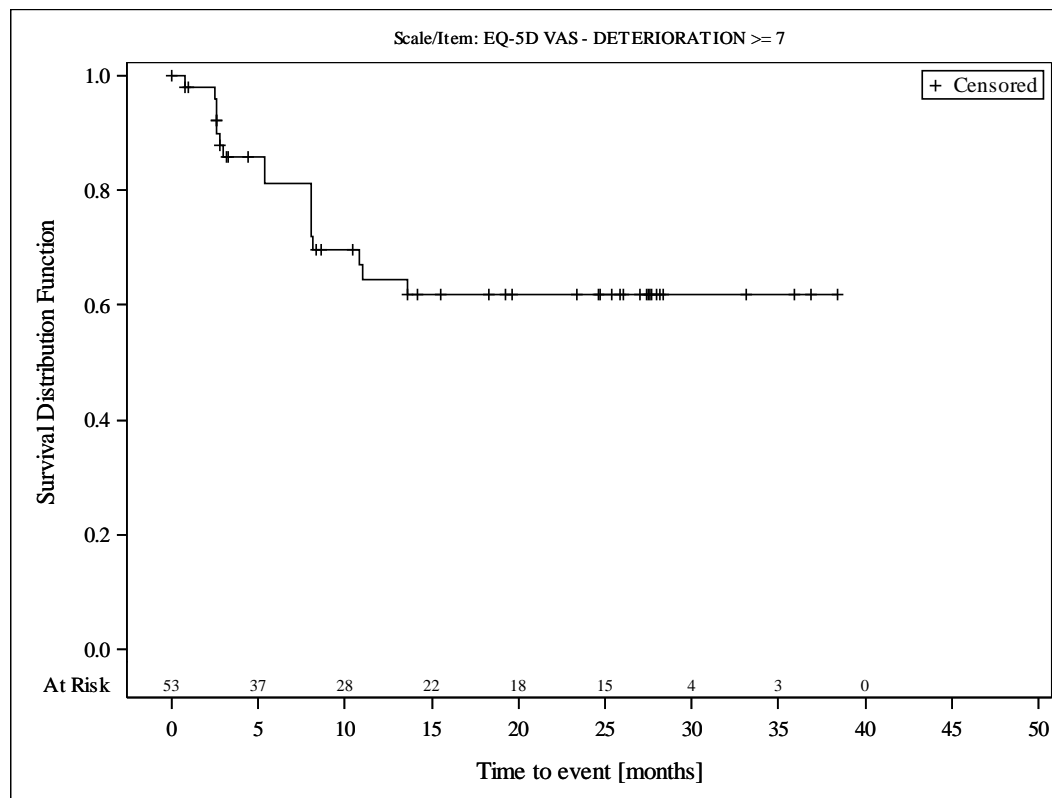


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

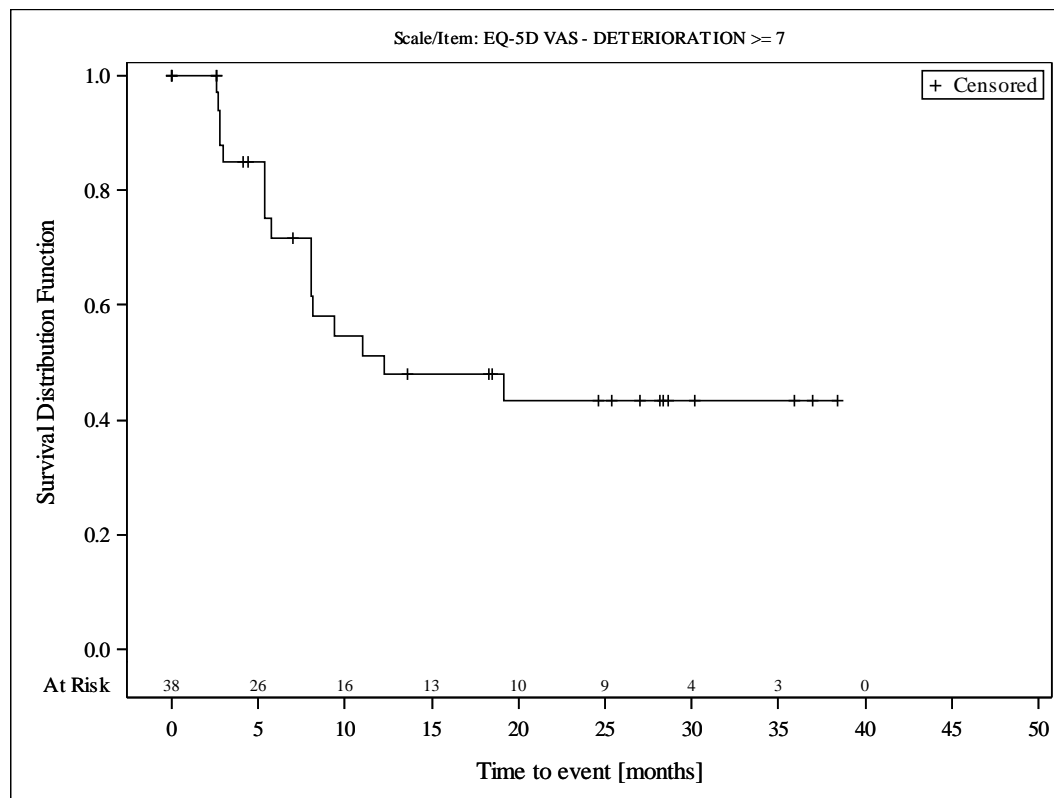


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

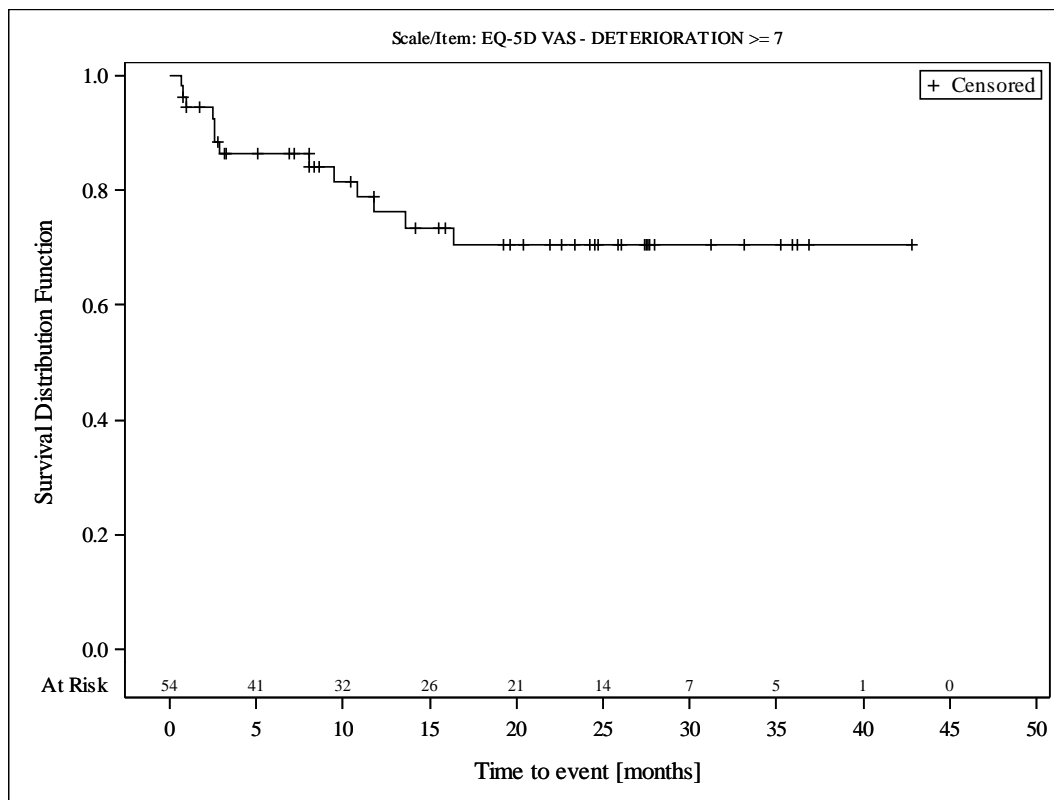


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

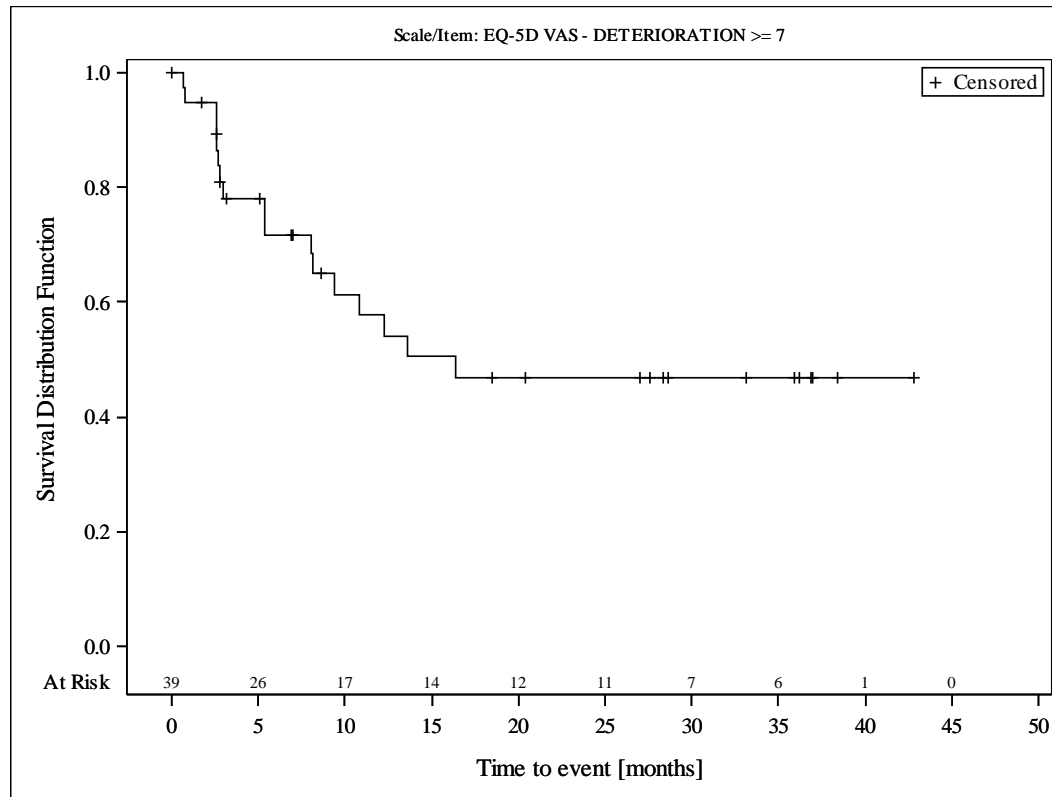


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

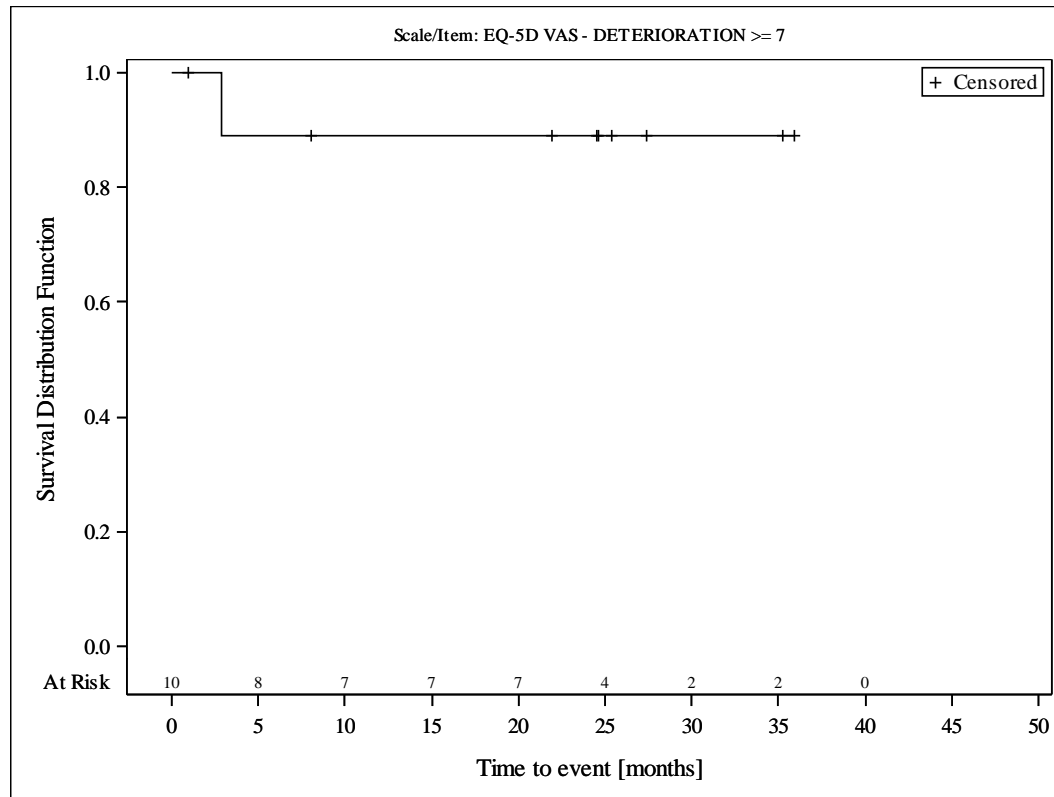


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

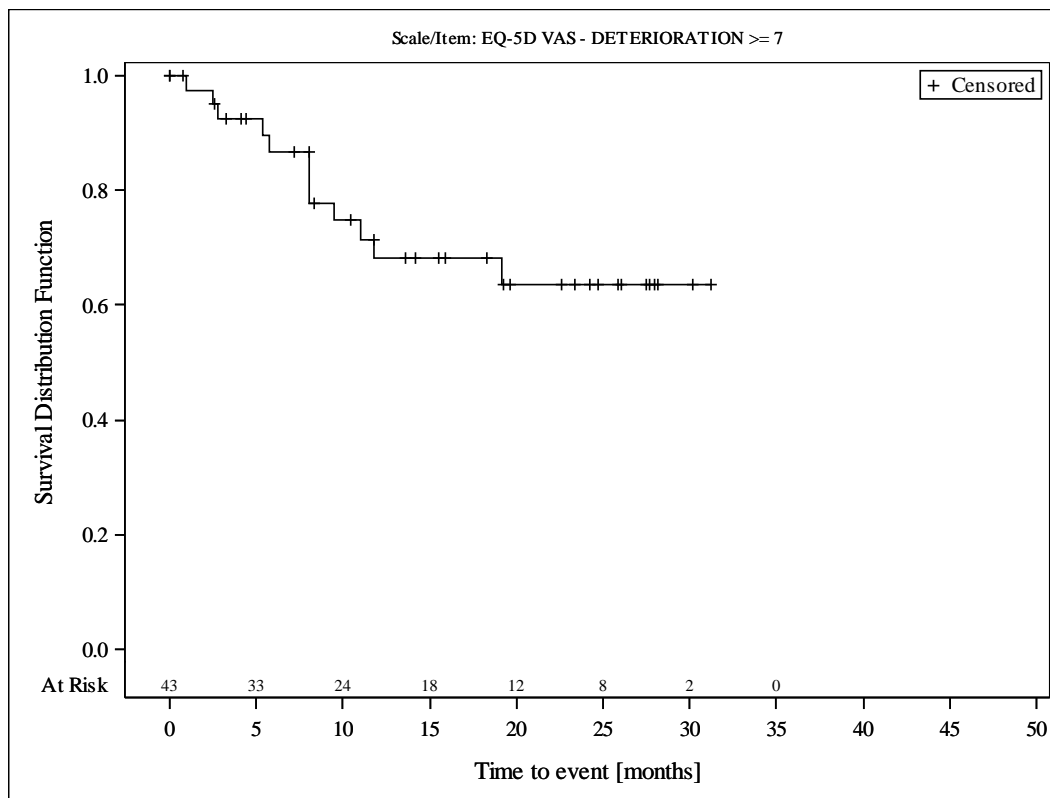


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

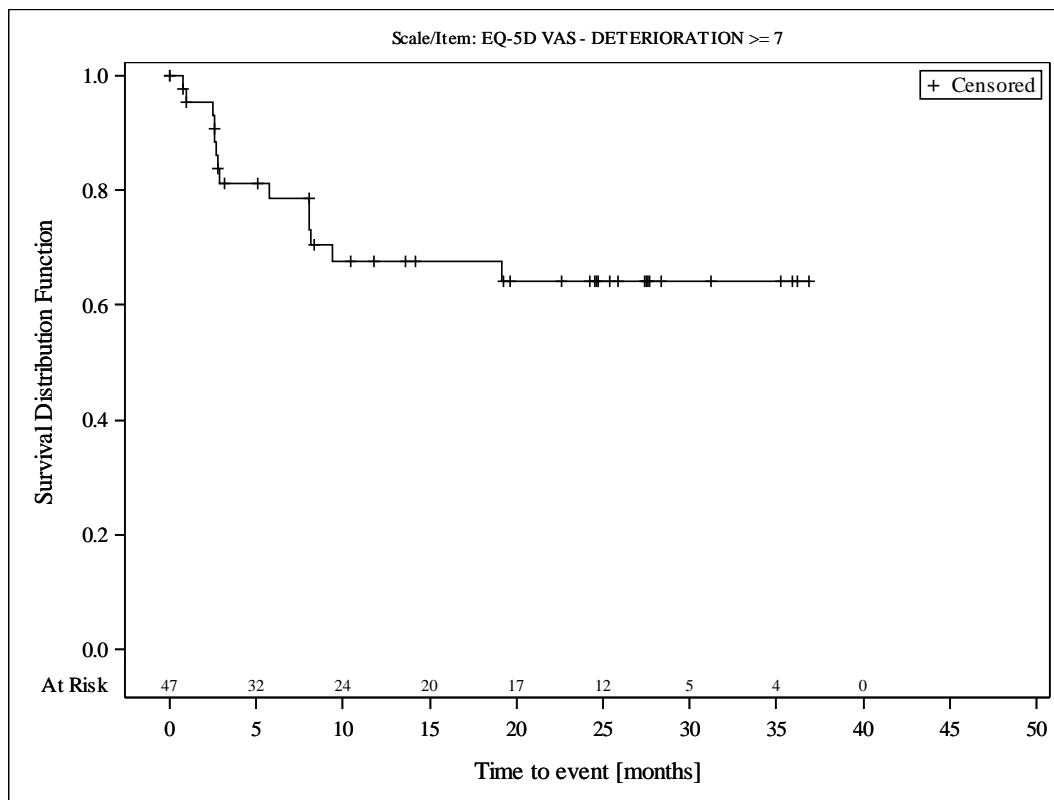


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

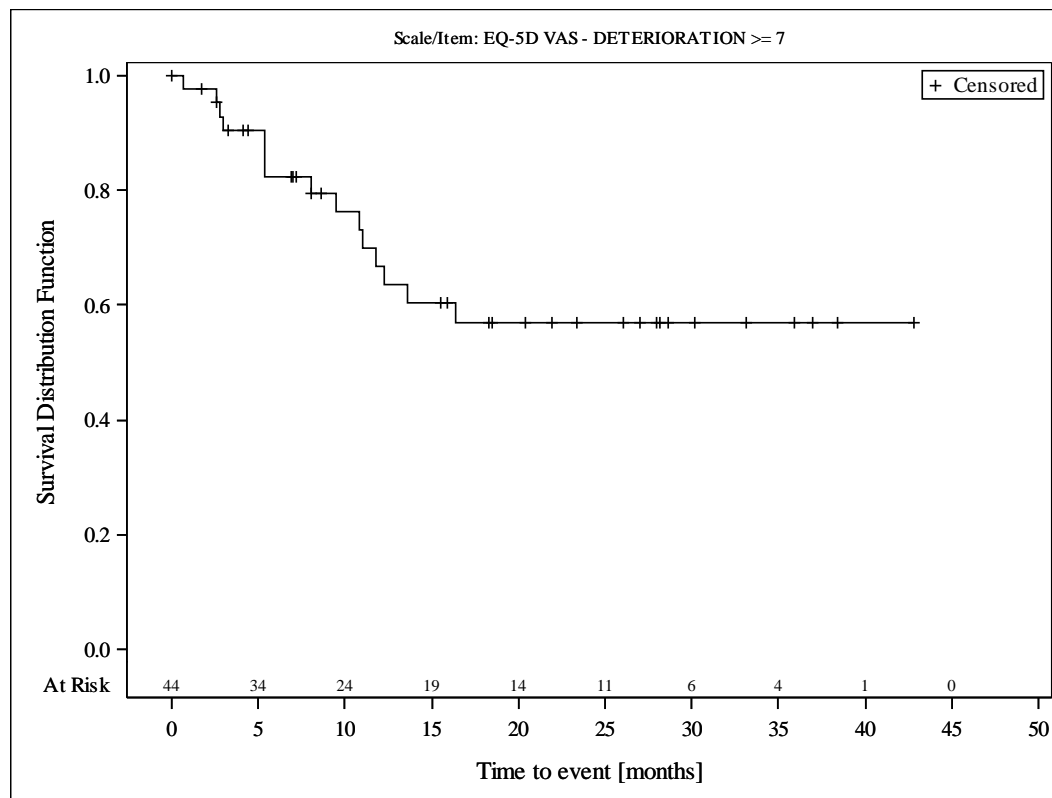


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

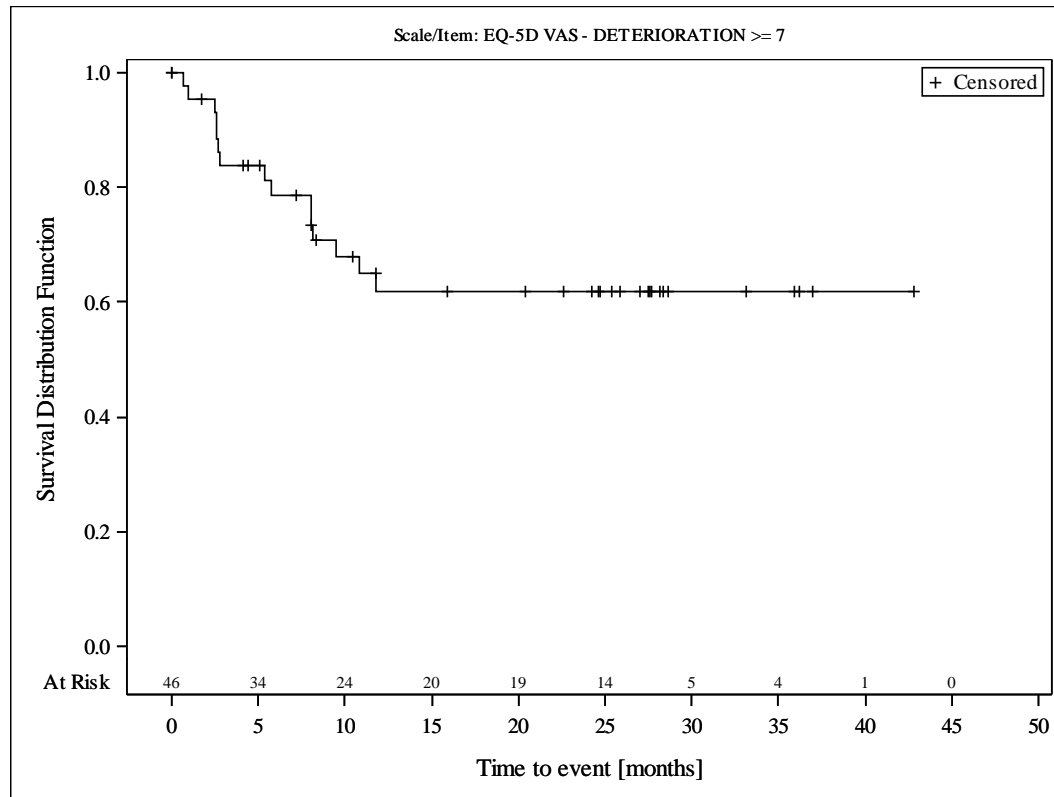


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

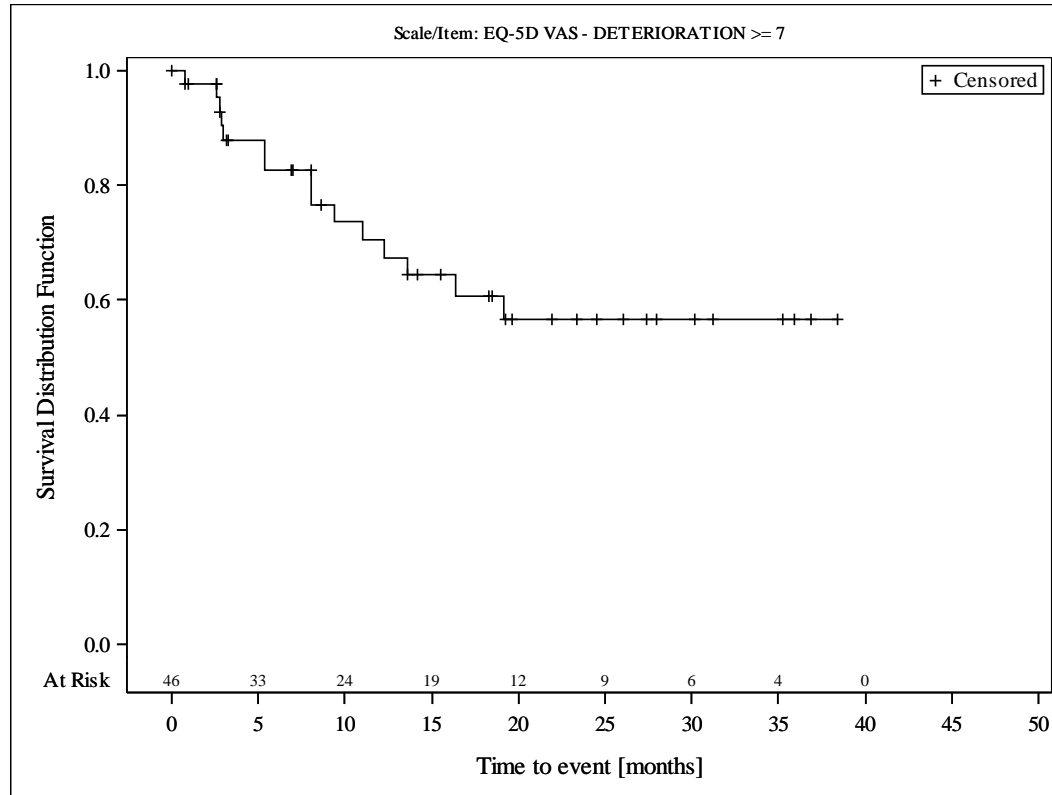


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

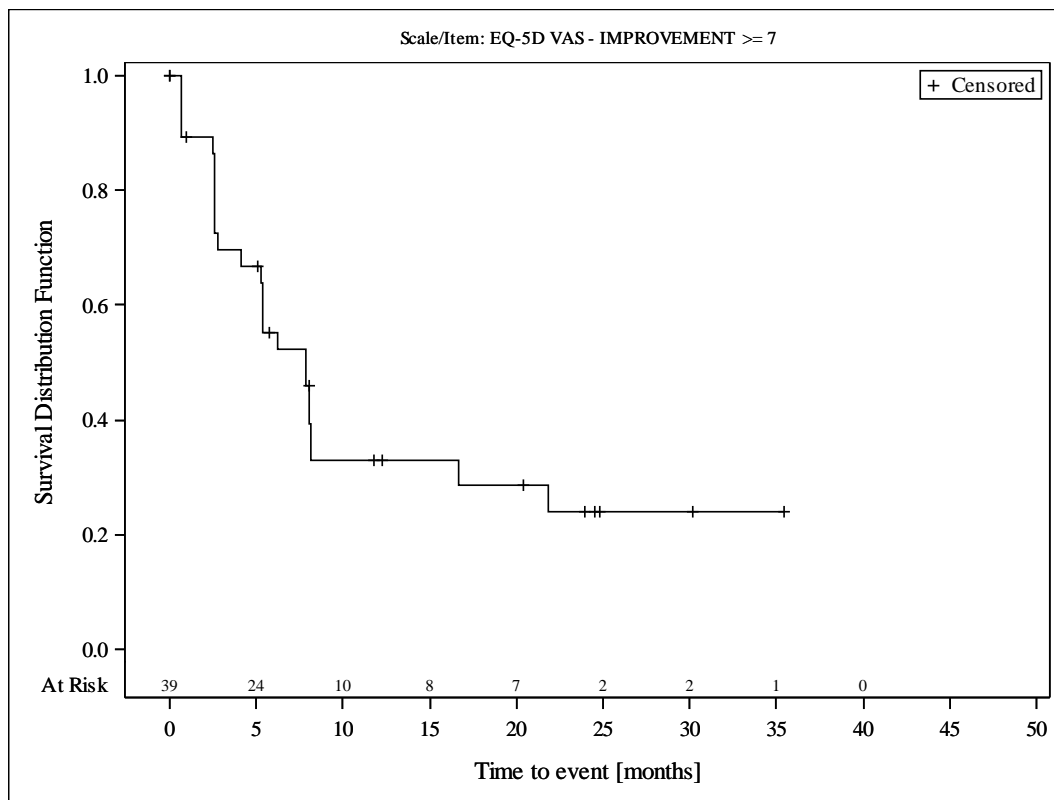


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

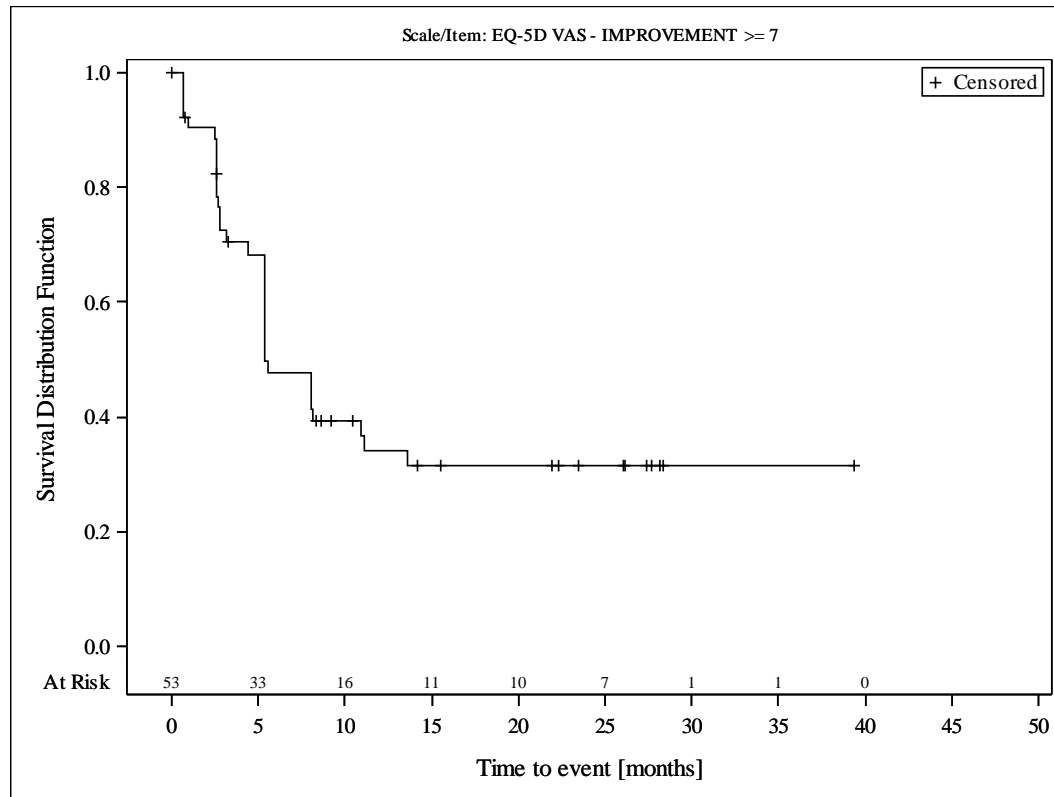


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

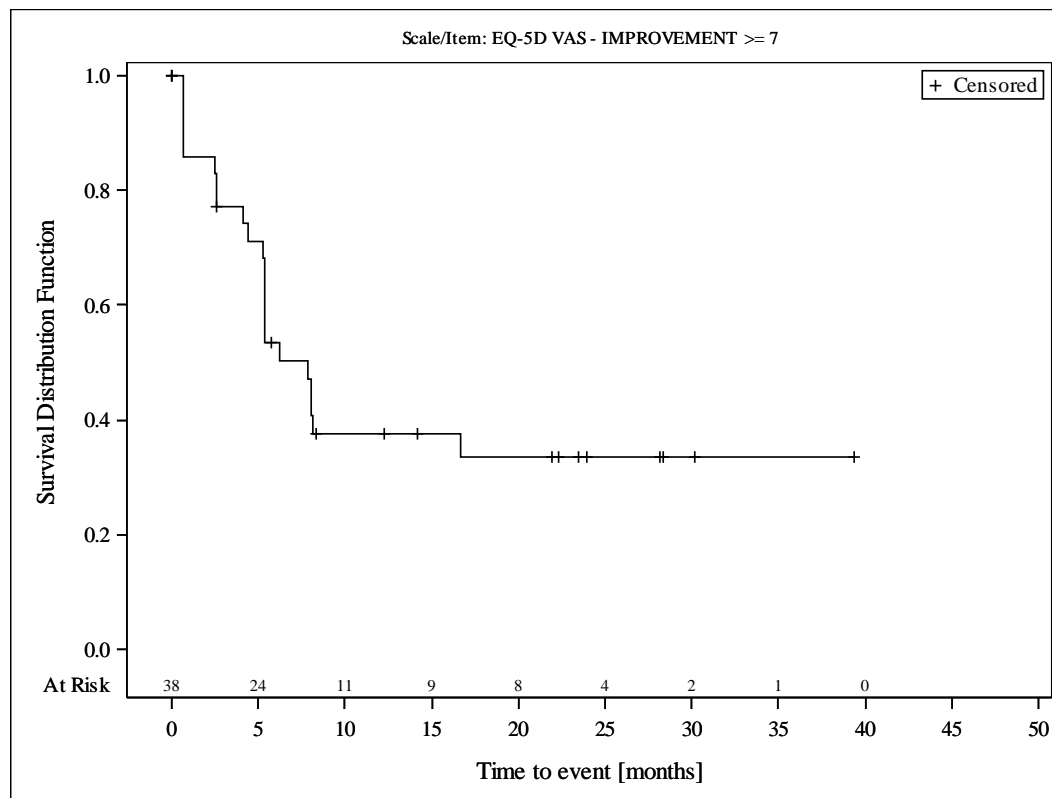


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

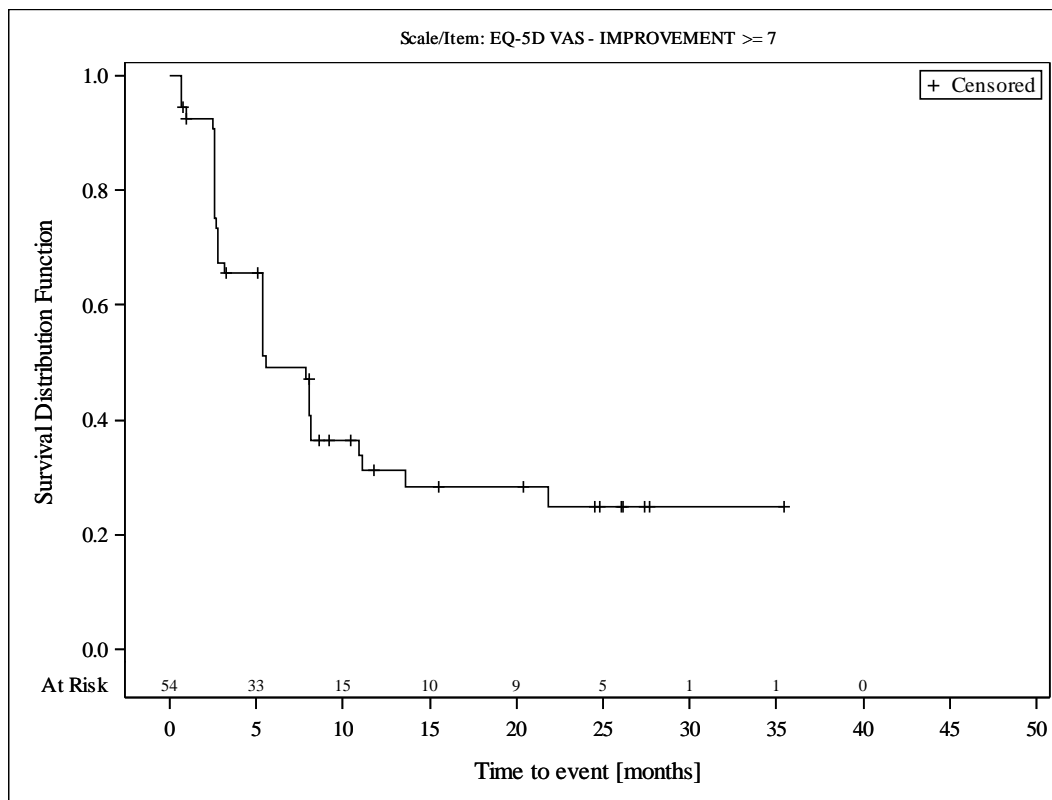


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

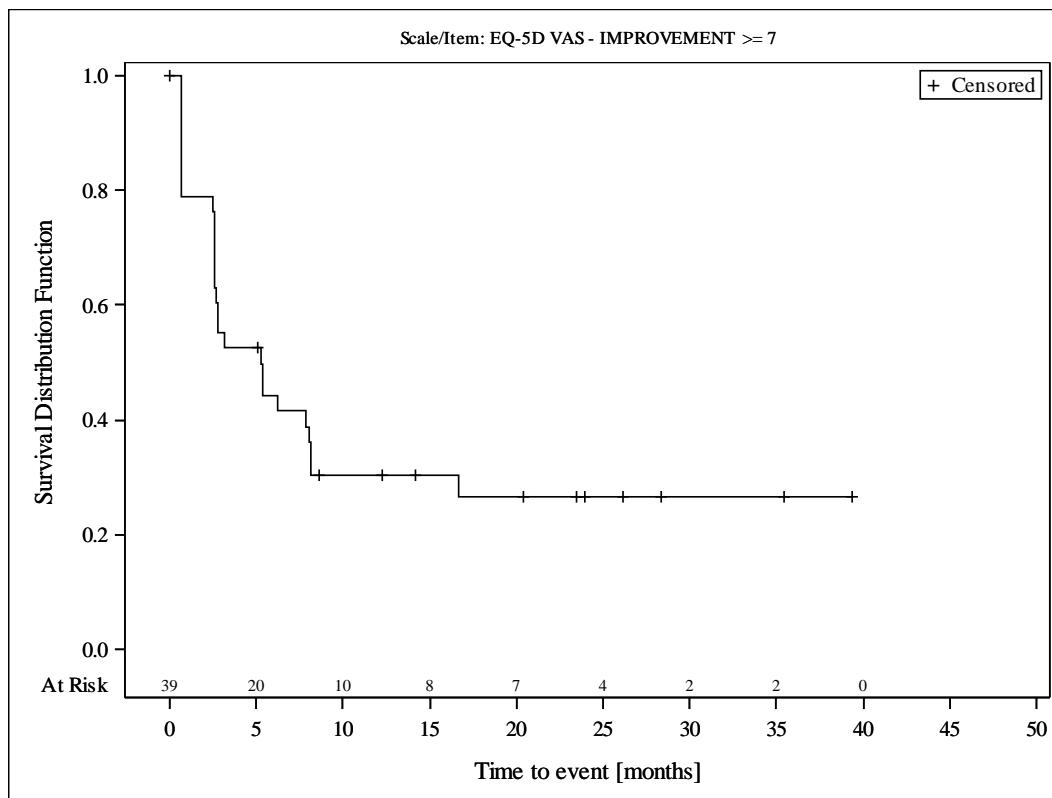


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

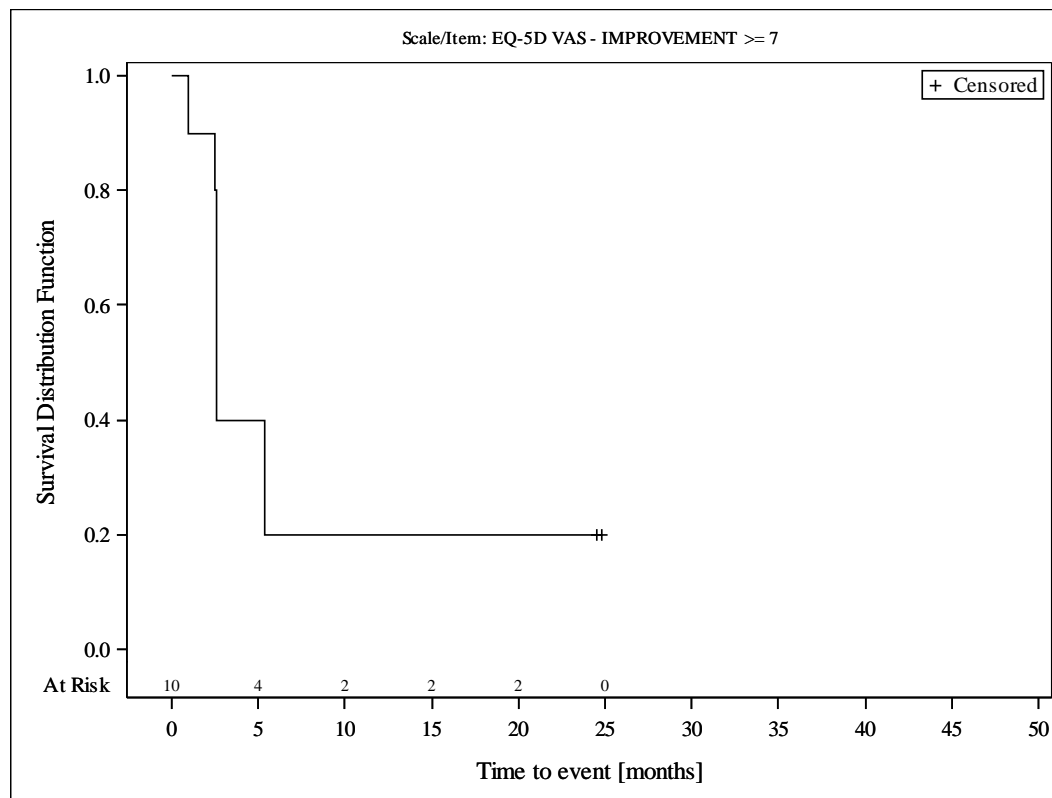


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

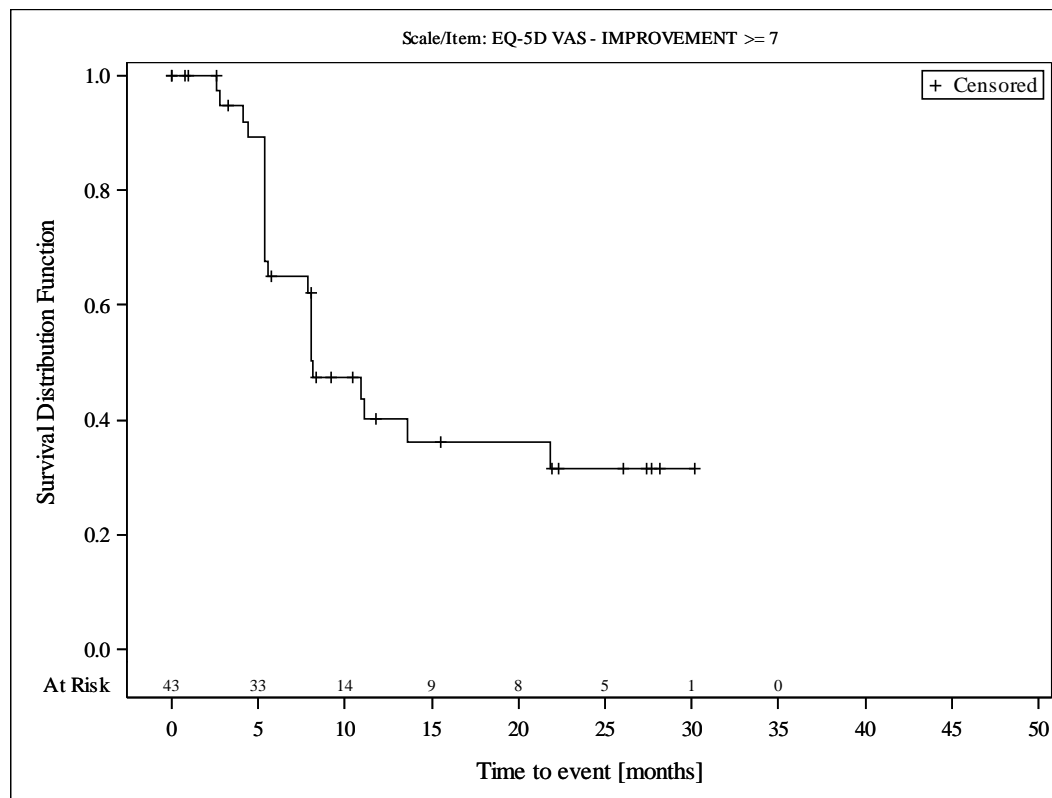


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

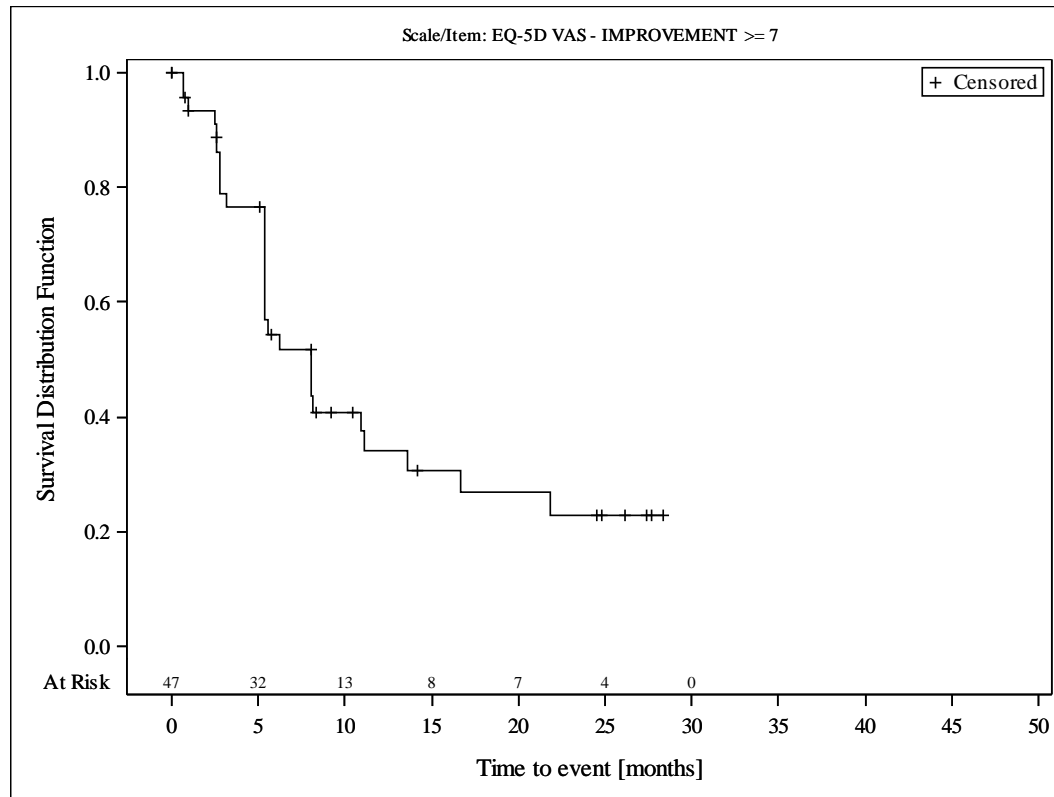


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

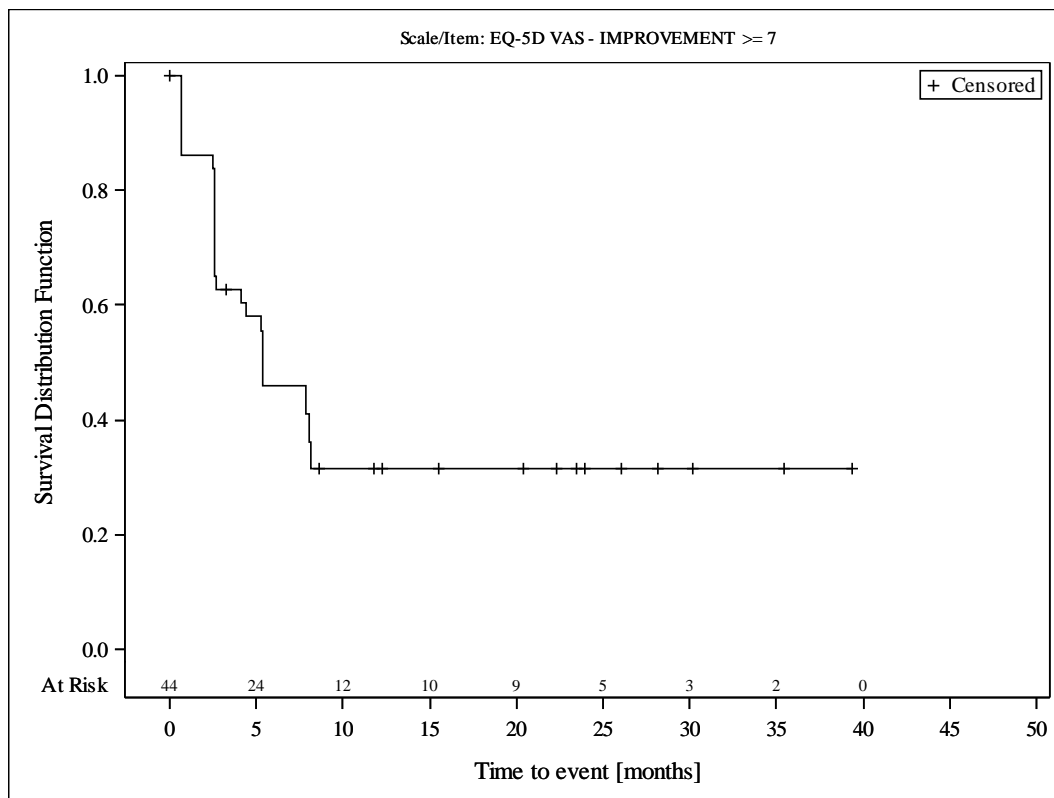


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

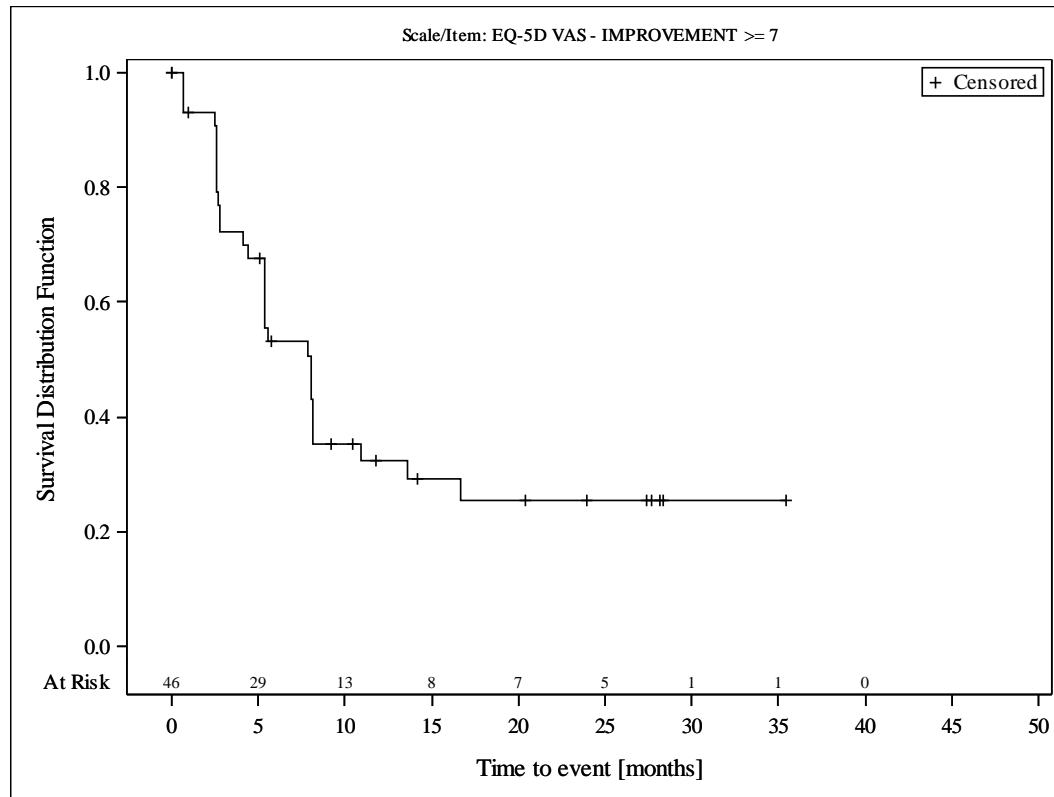


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

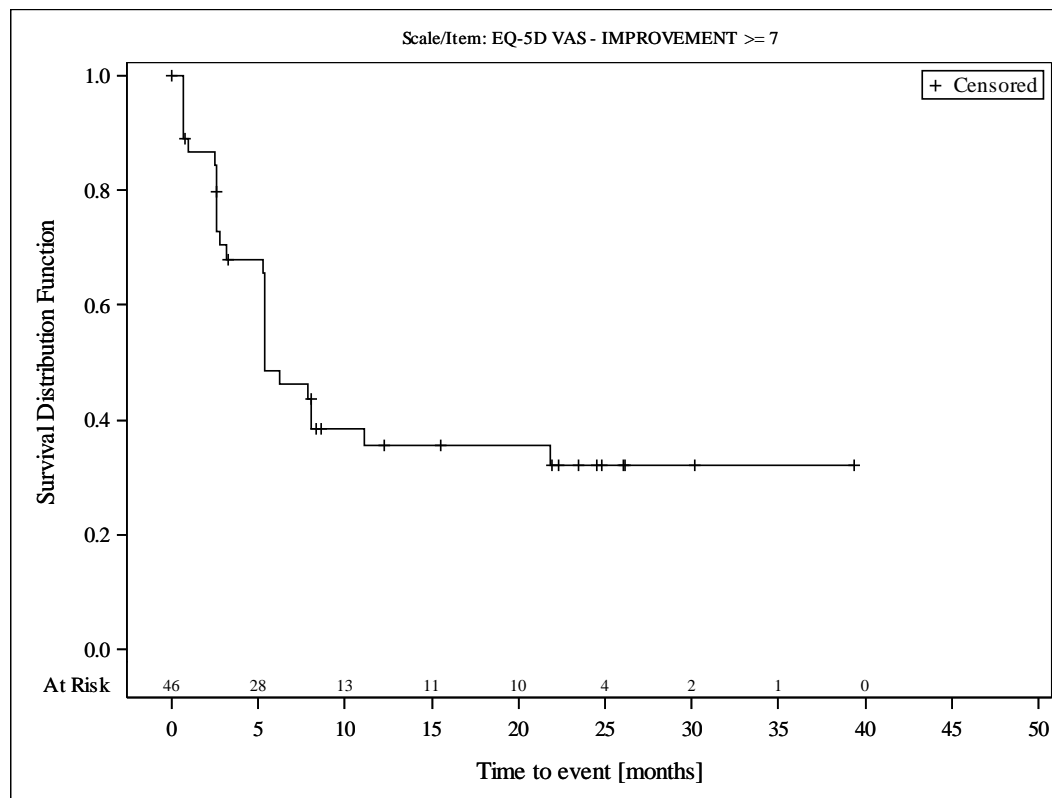


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.2.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EQ-5D VAS - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final



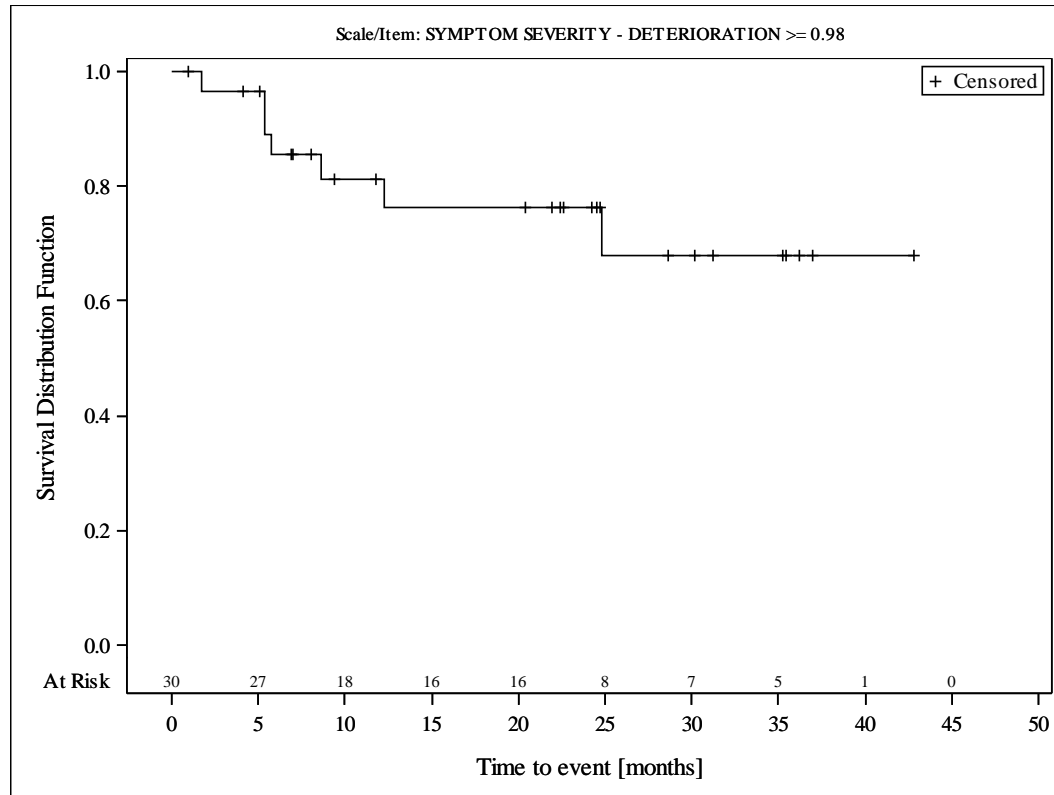
Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

Anhang 4-G 1.6.3: MDASI

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

Table 14.SP1.3.4.3.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

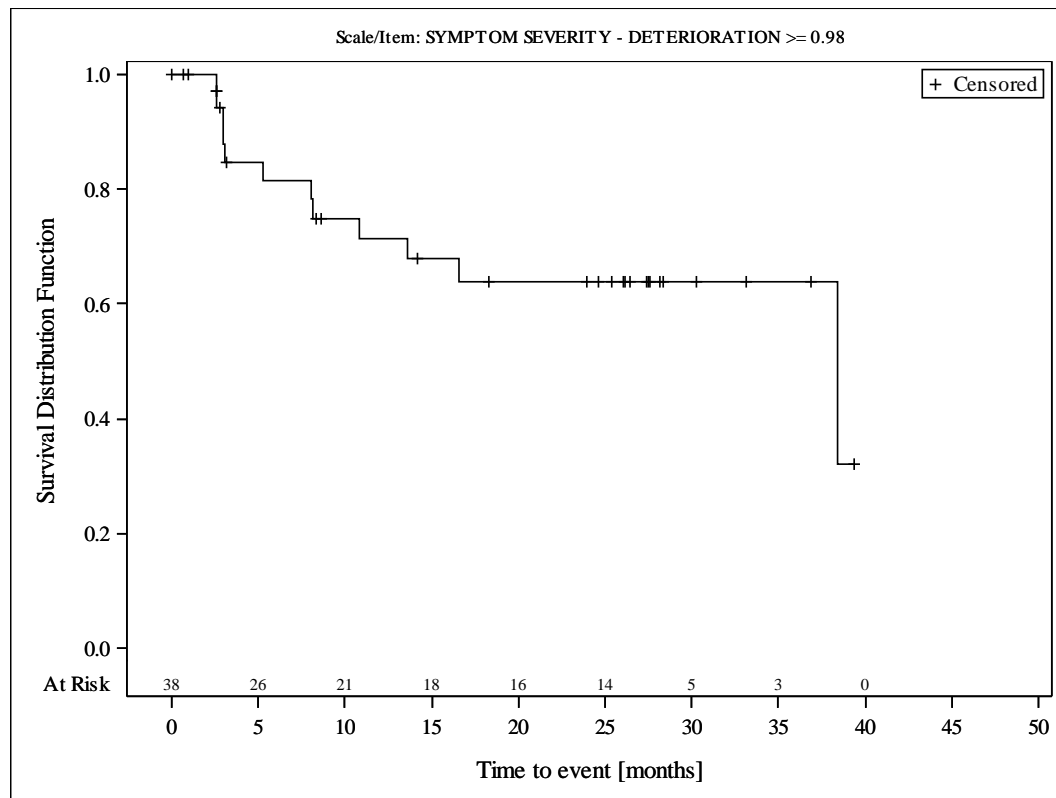


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

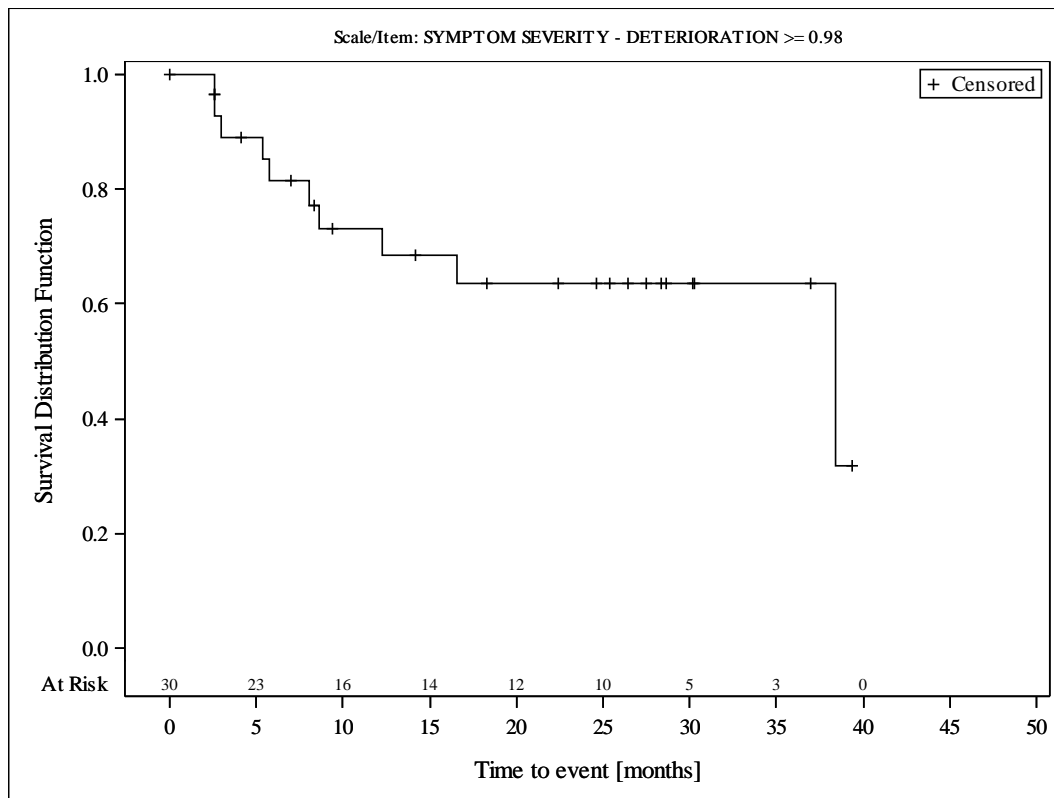


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

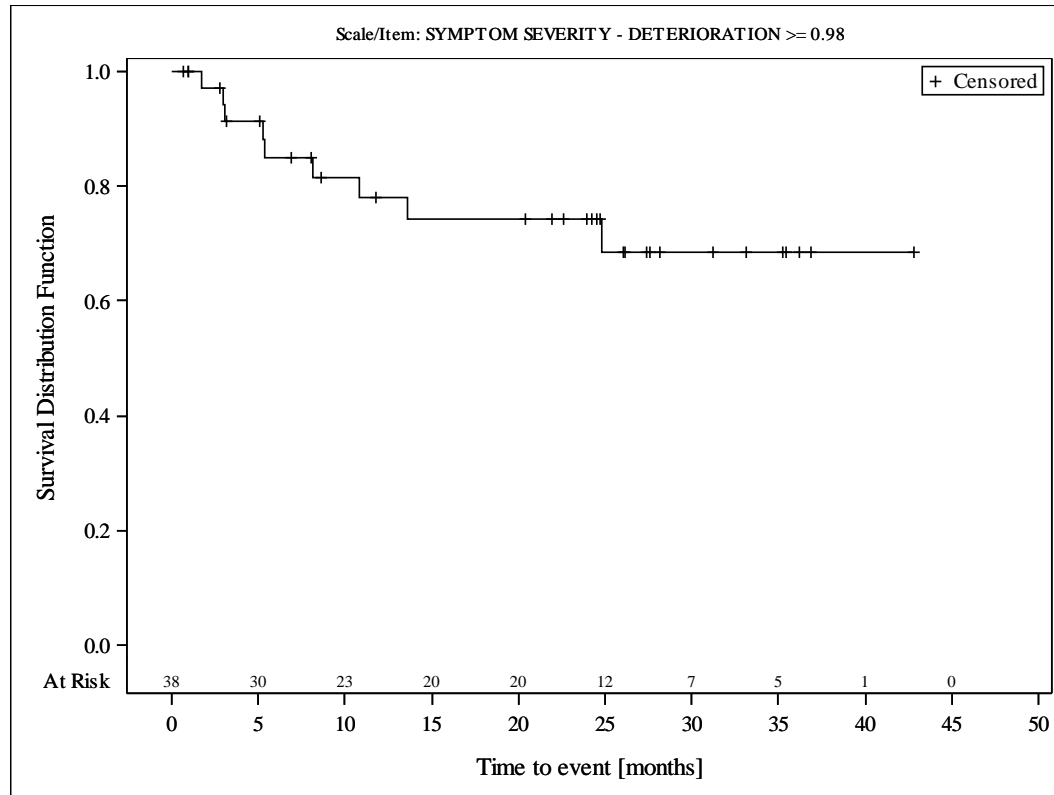


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

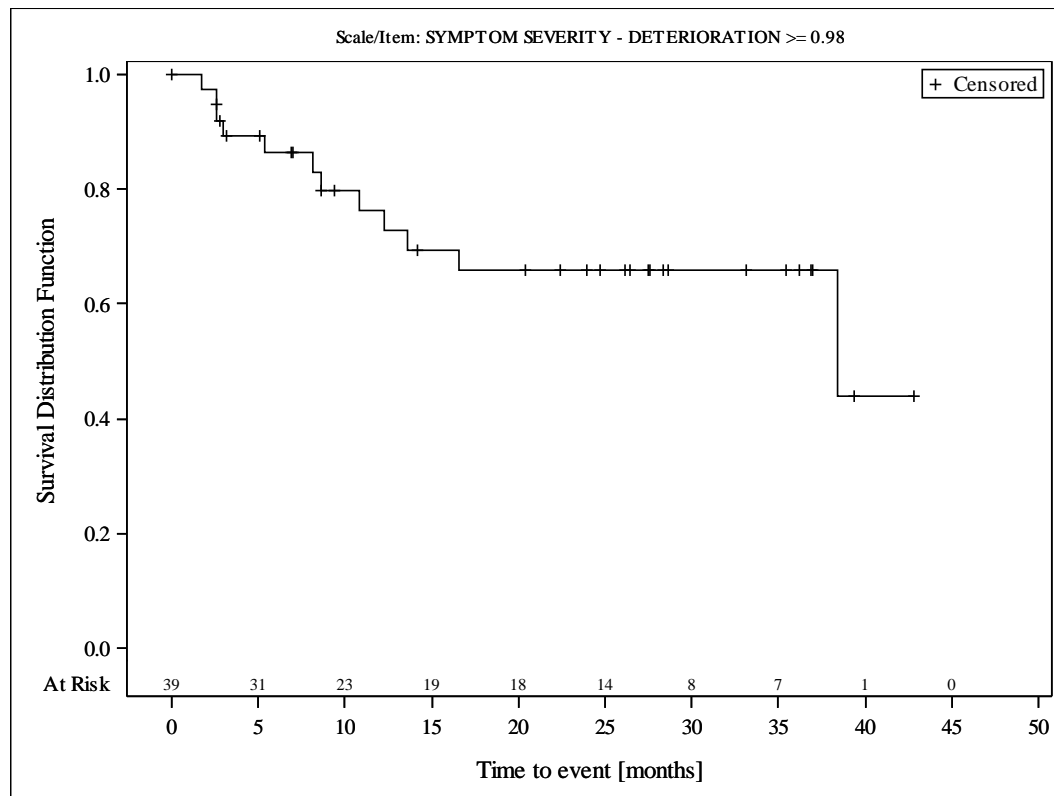


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

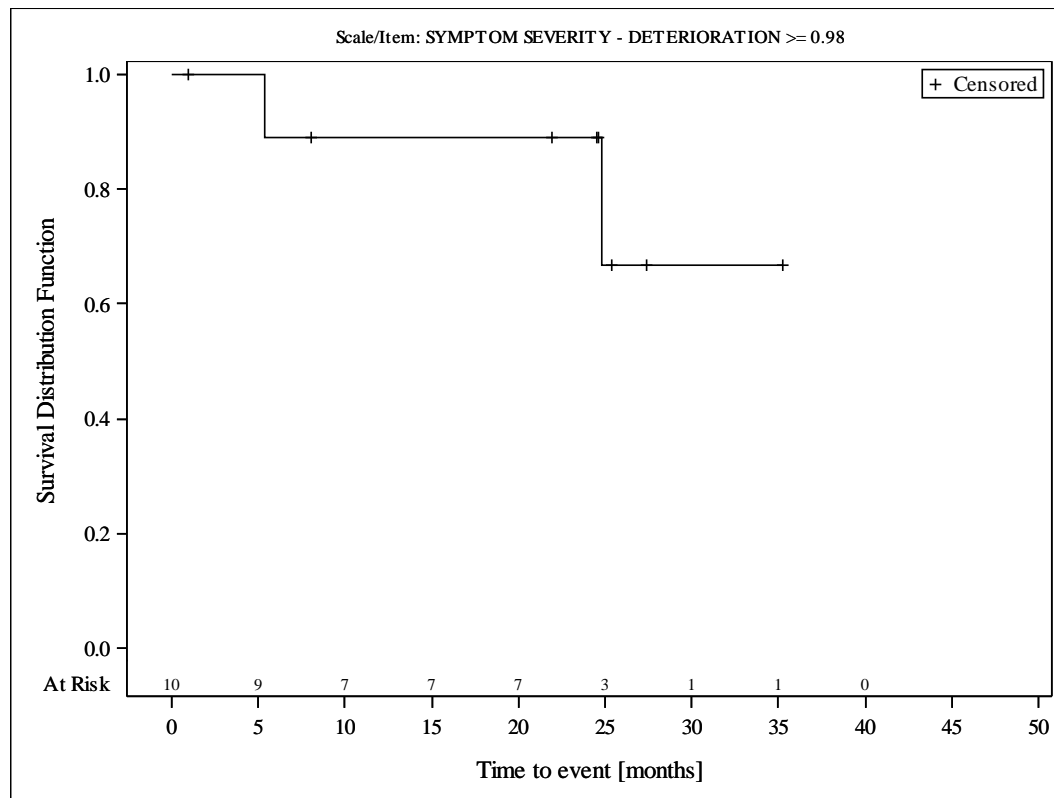


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

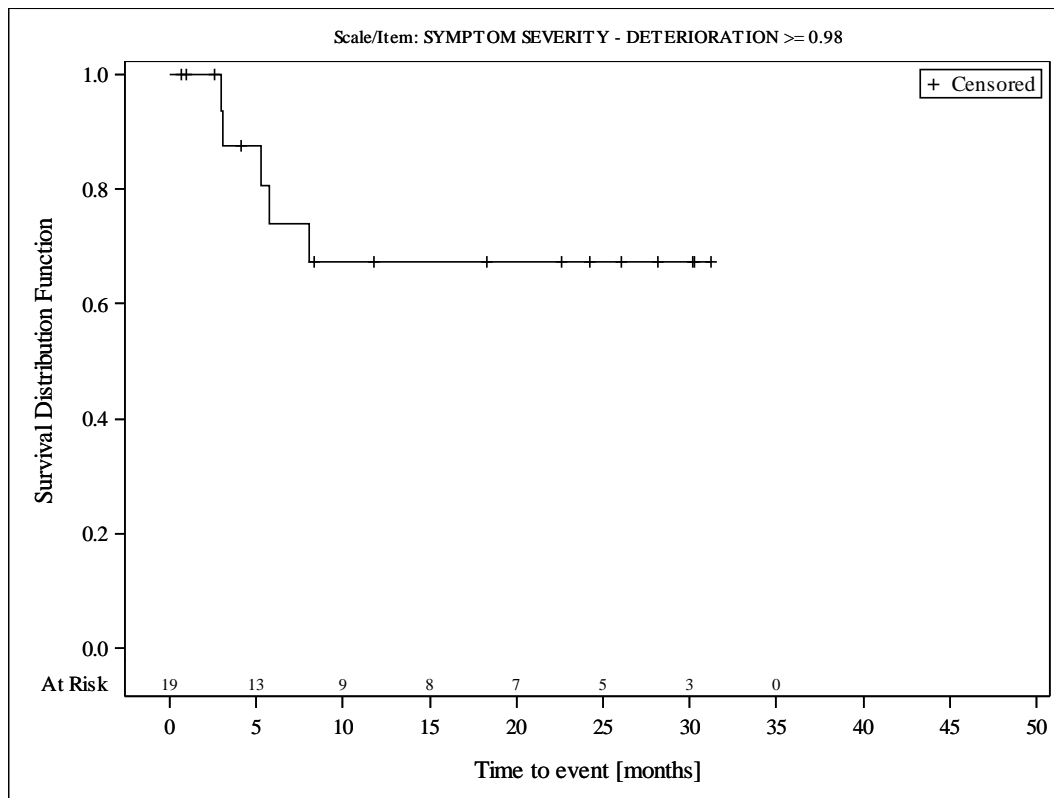


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

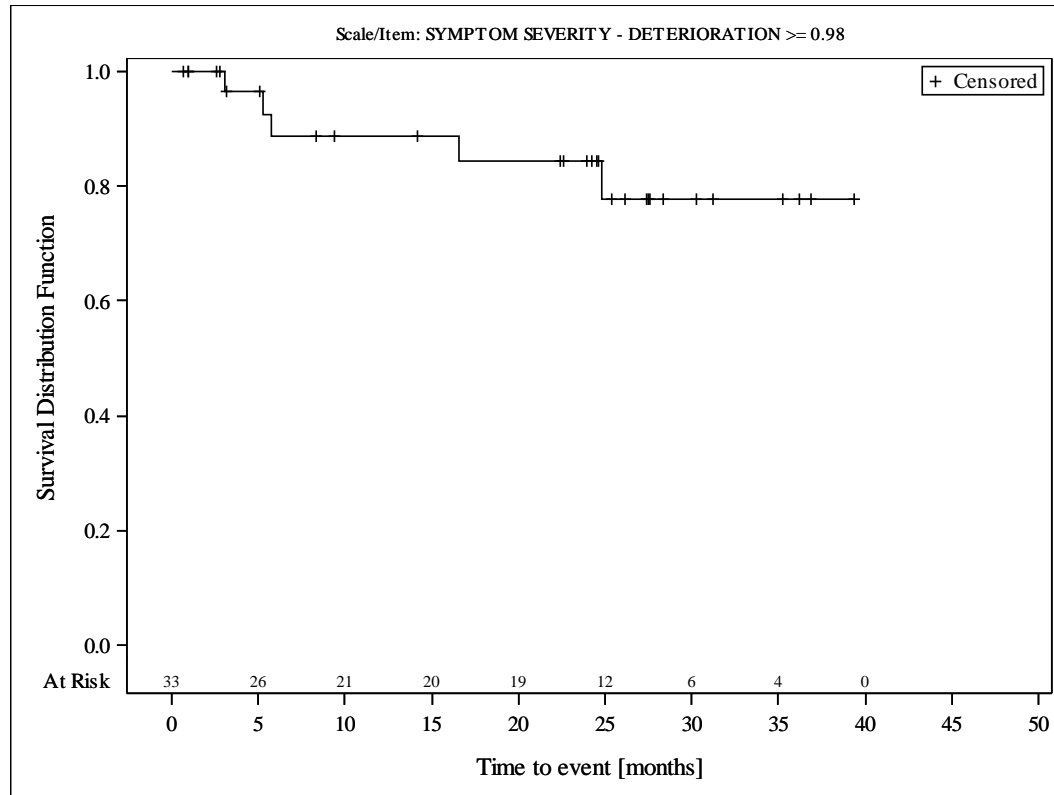


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

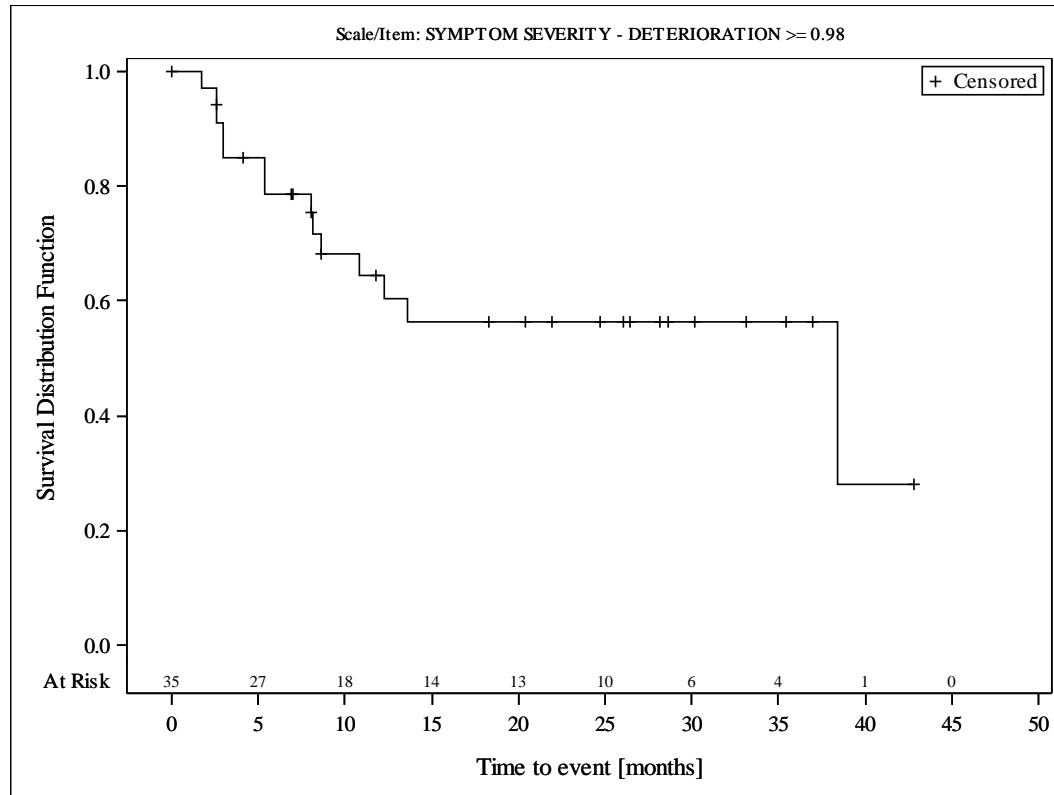


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes \geq 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

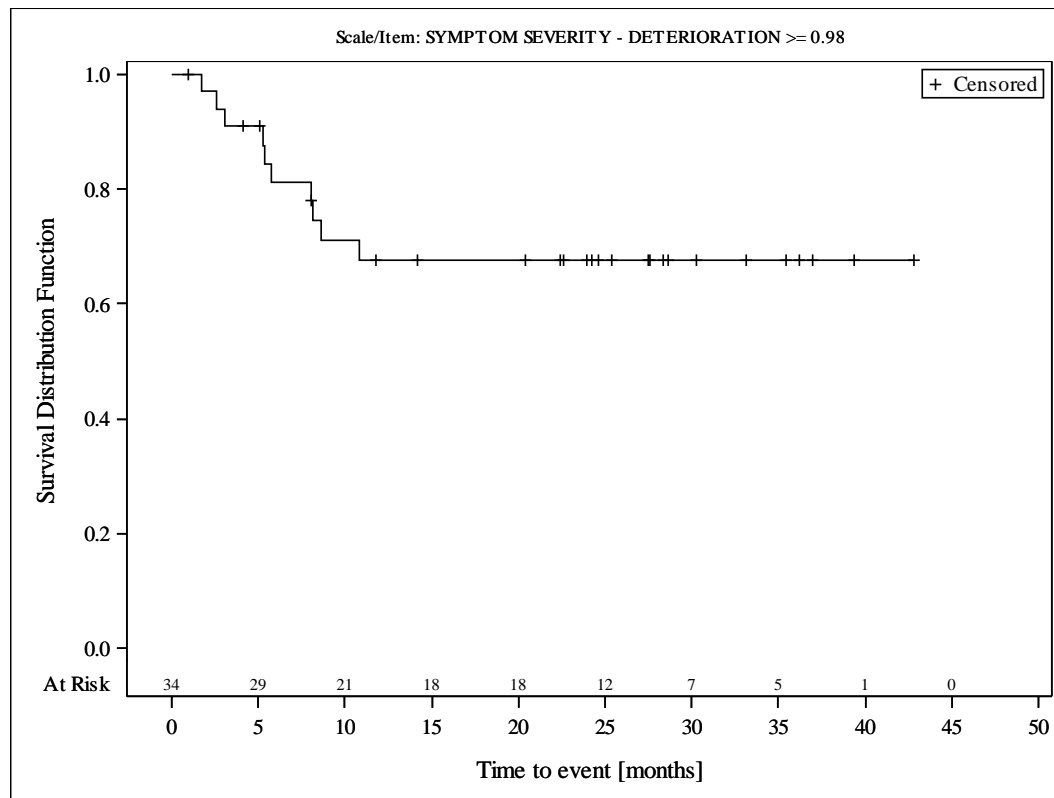


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

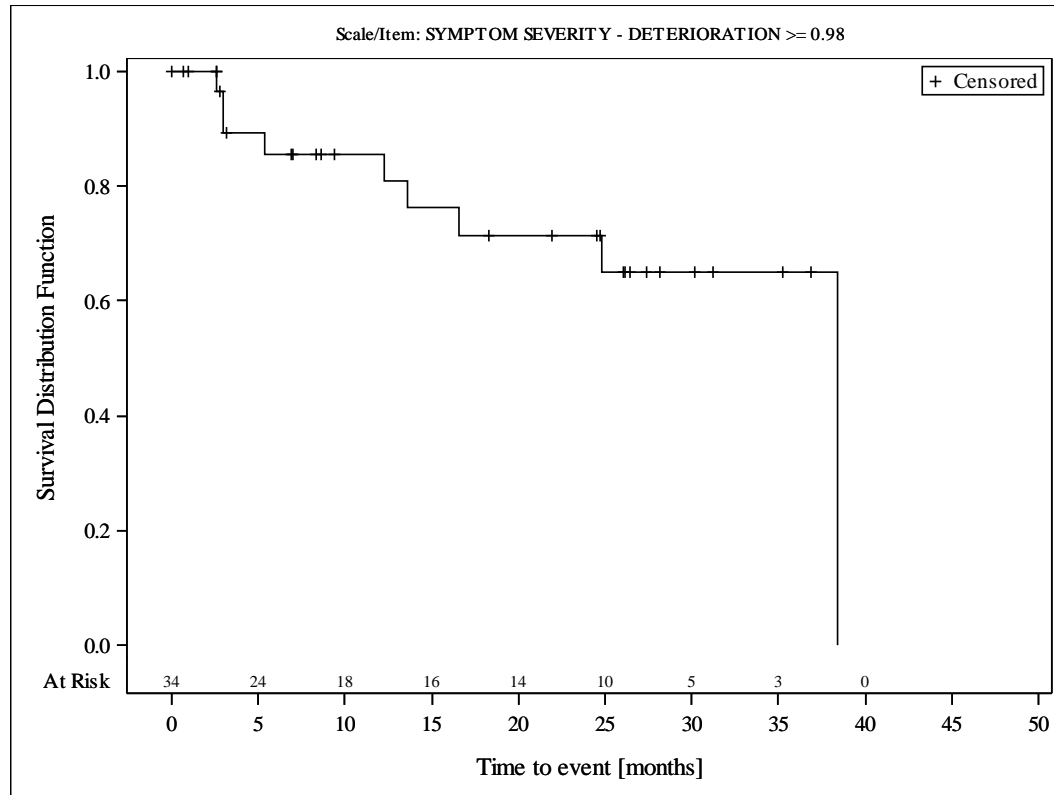


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

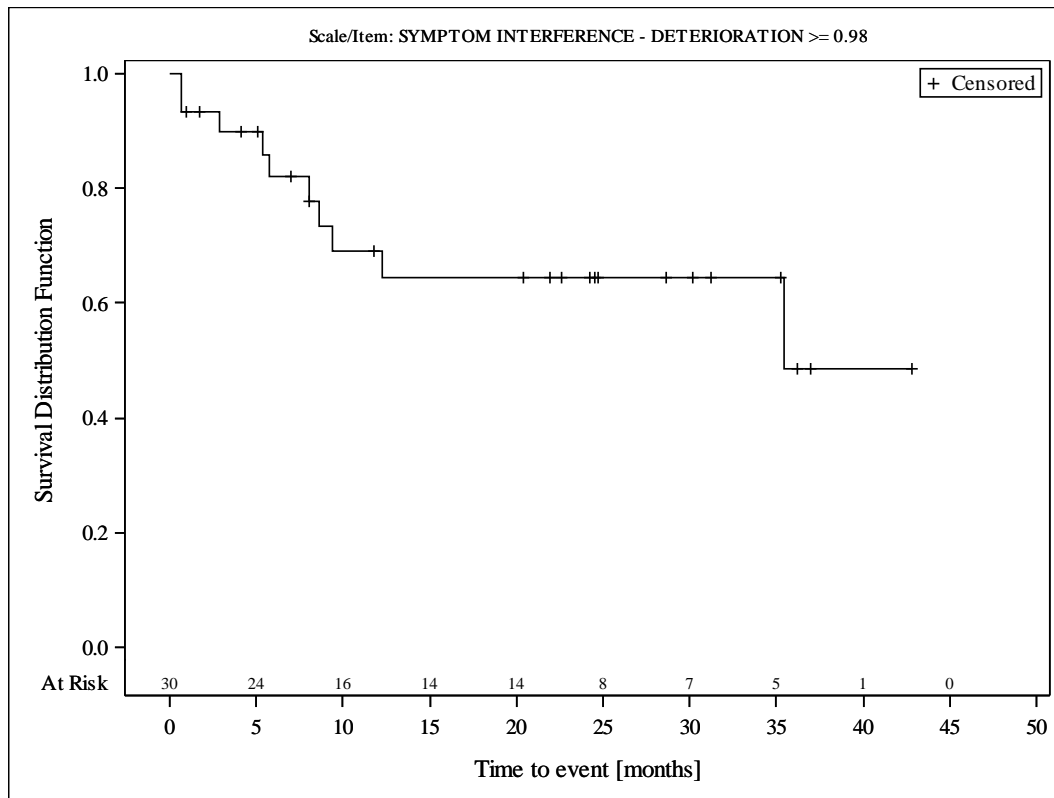


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

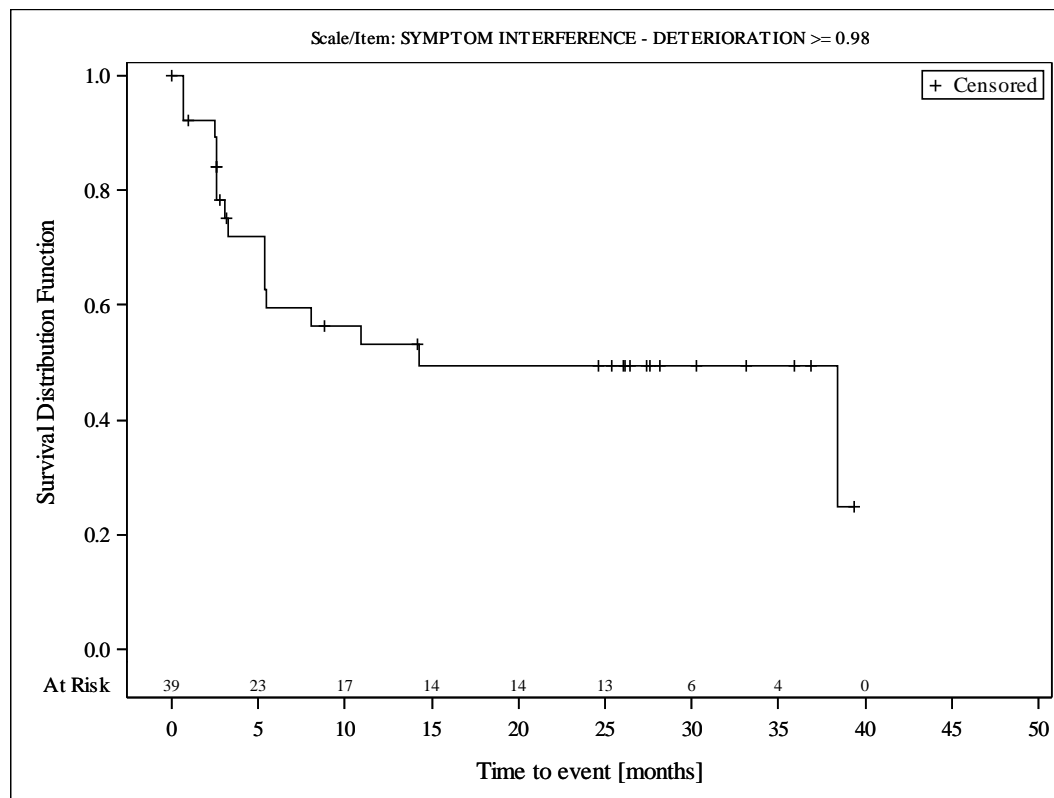


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

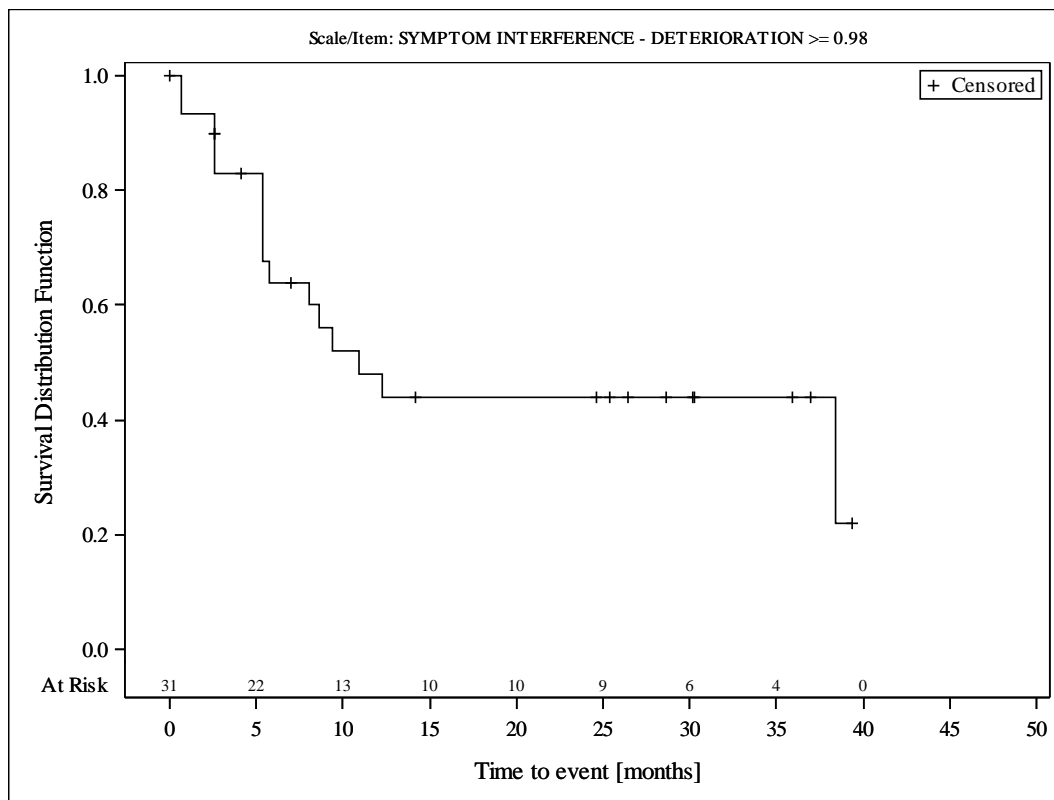


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

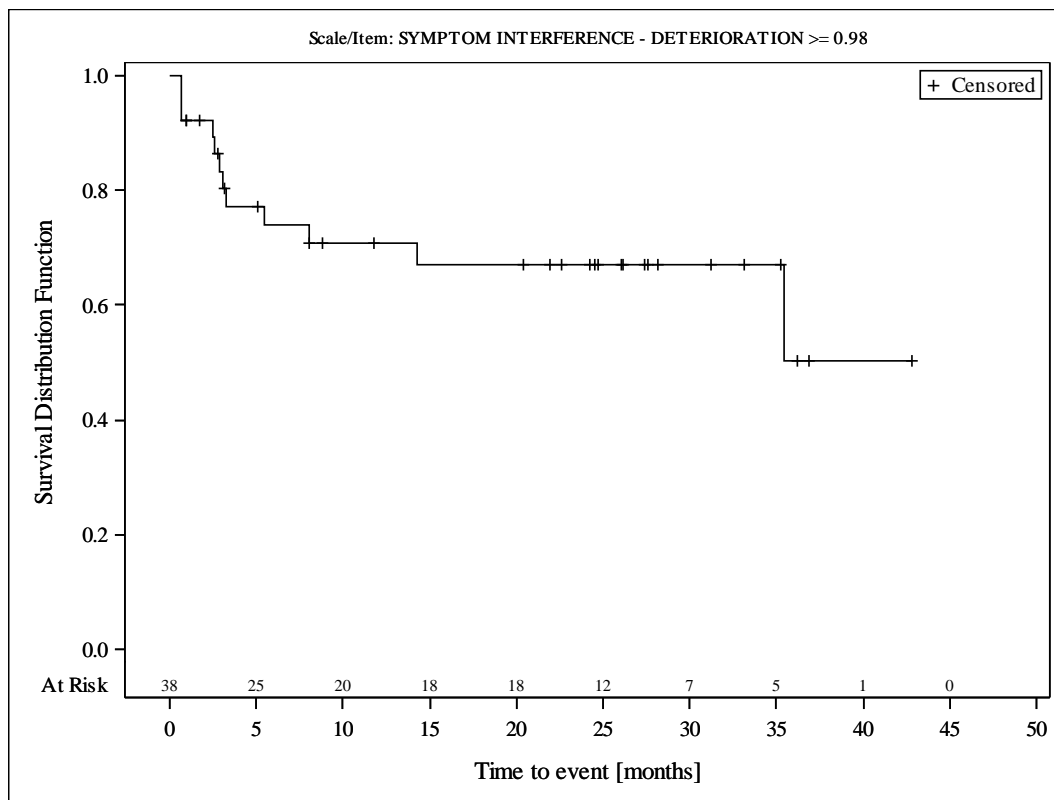


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

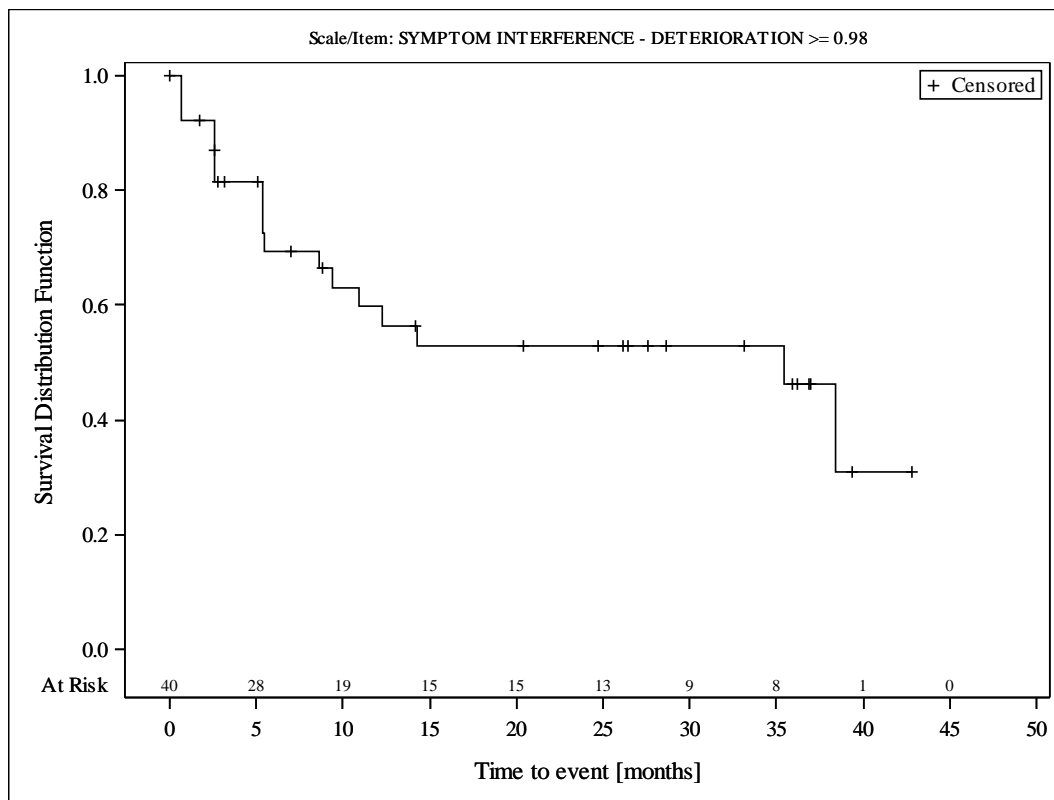


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

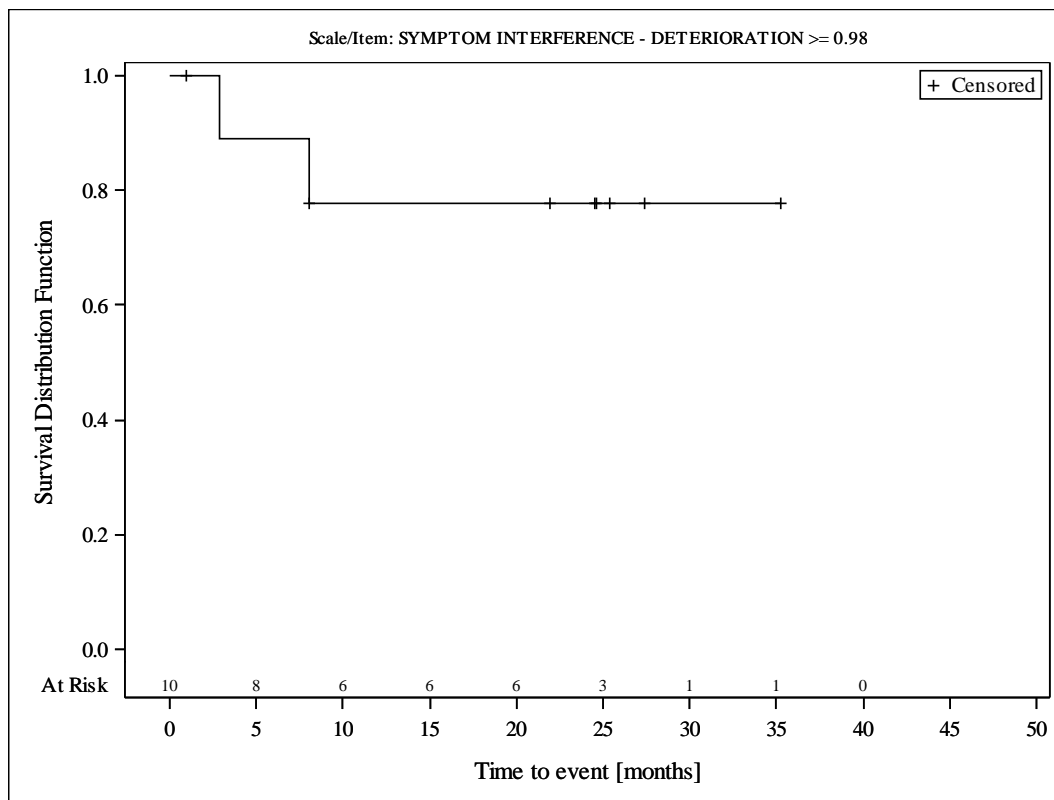


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

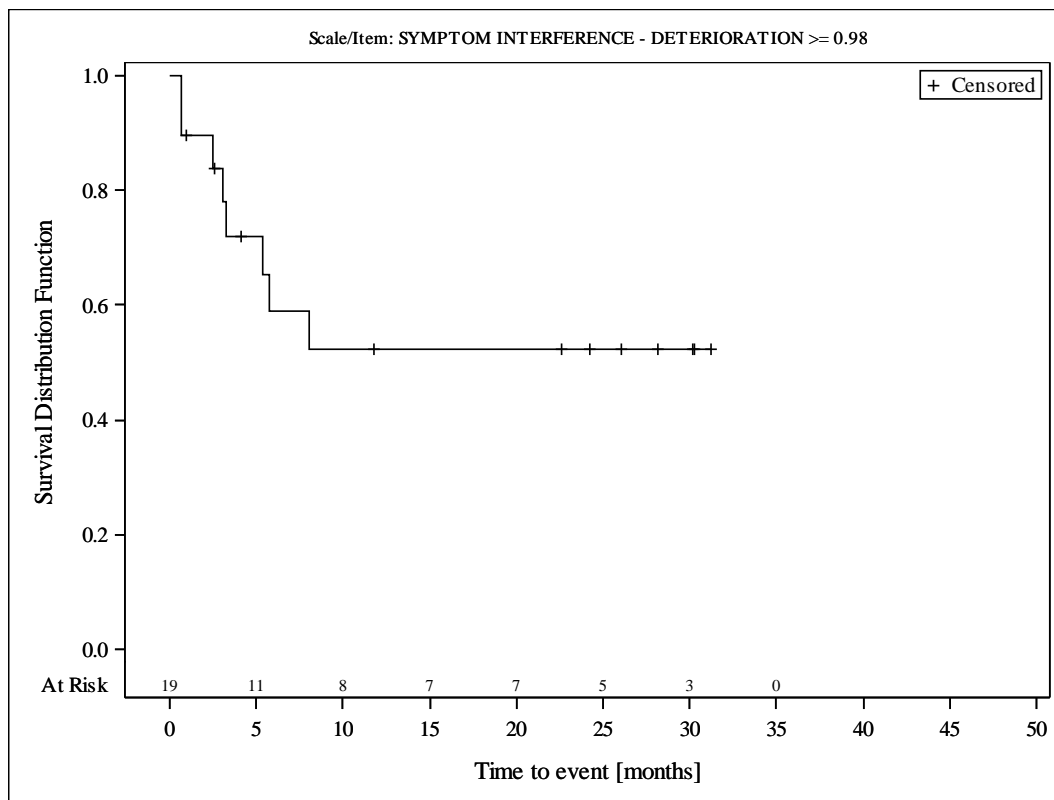


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

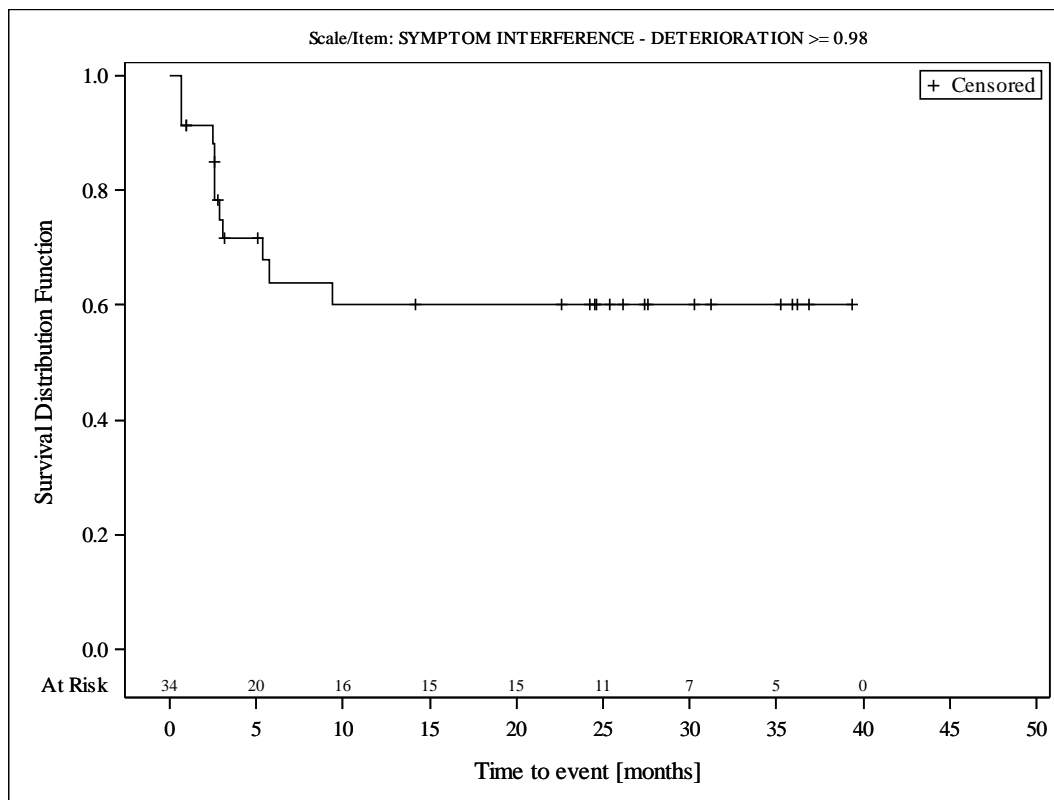


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

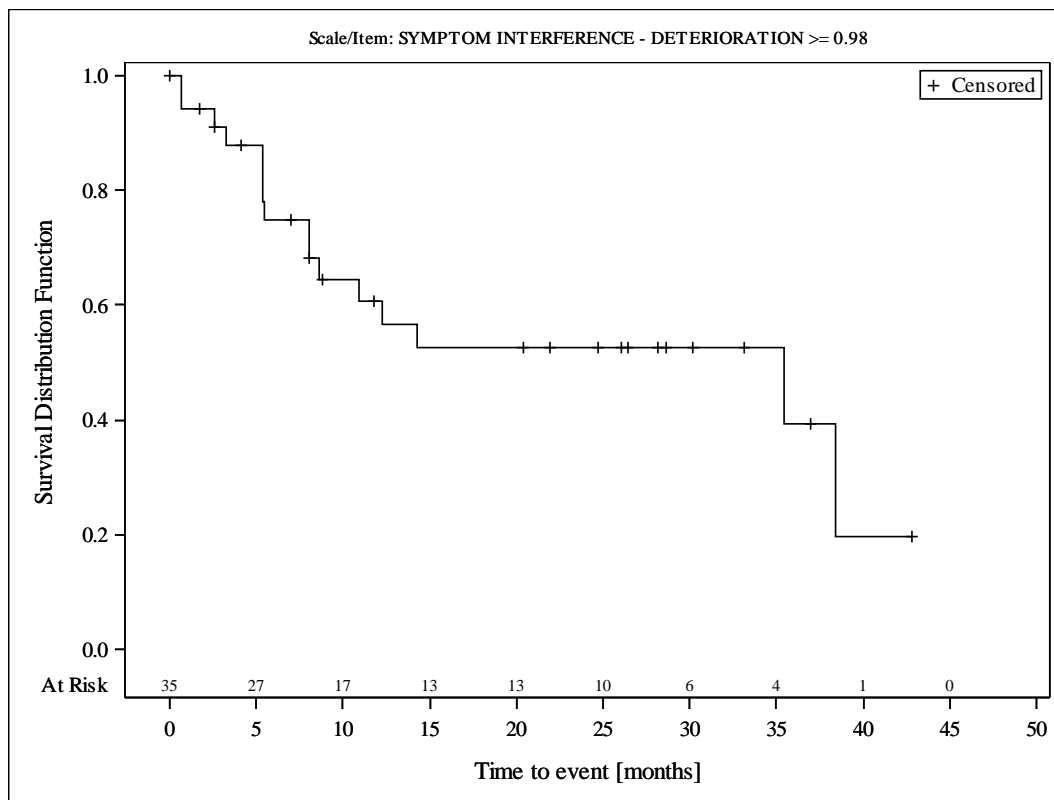


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes \geq 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

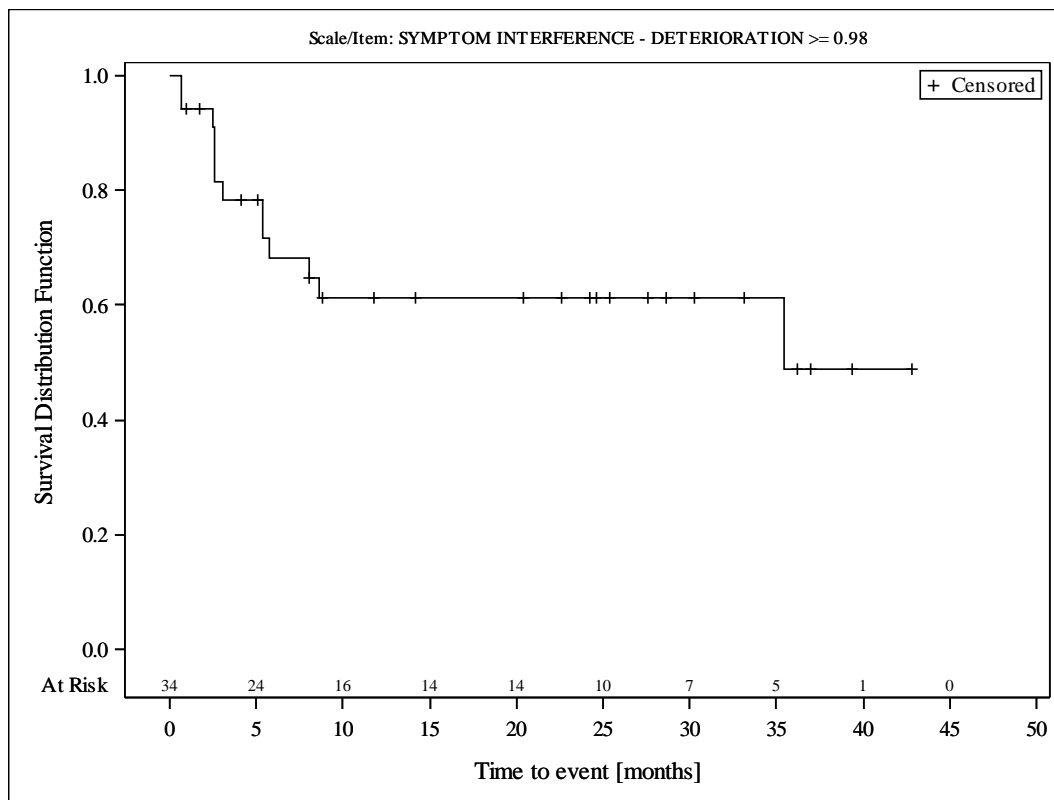


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

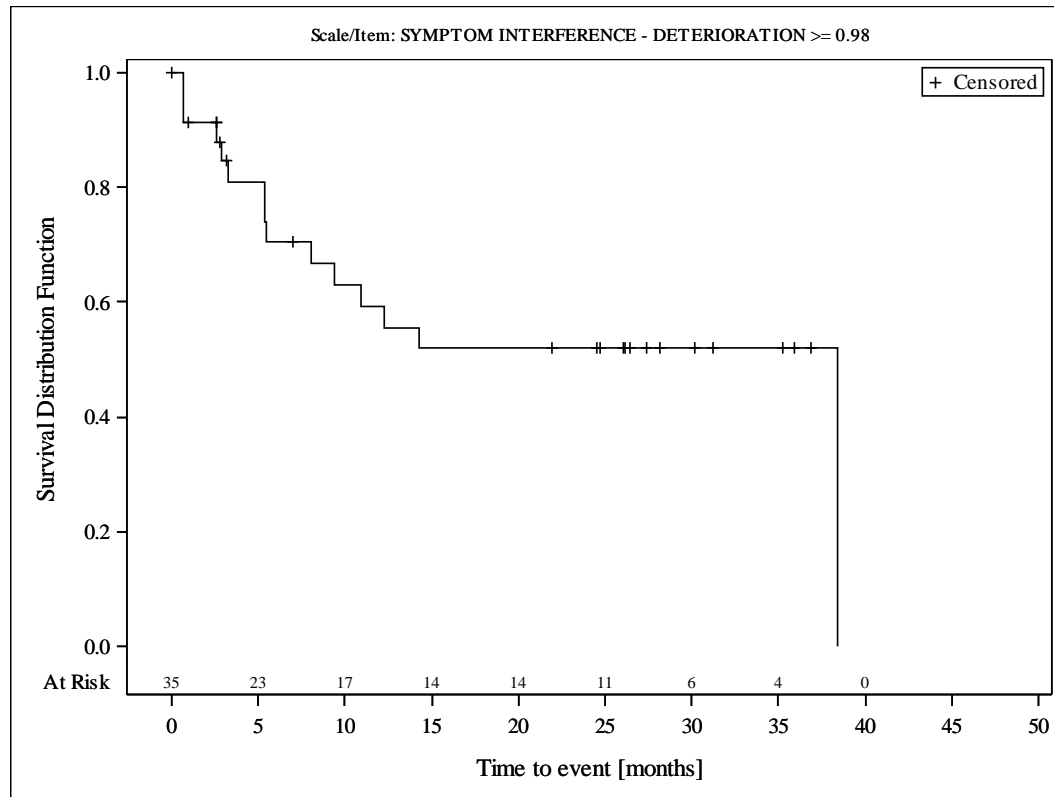


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

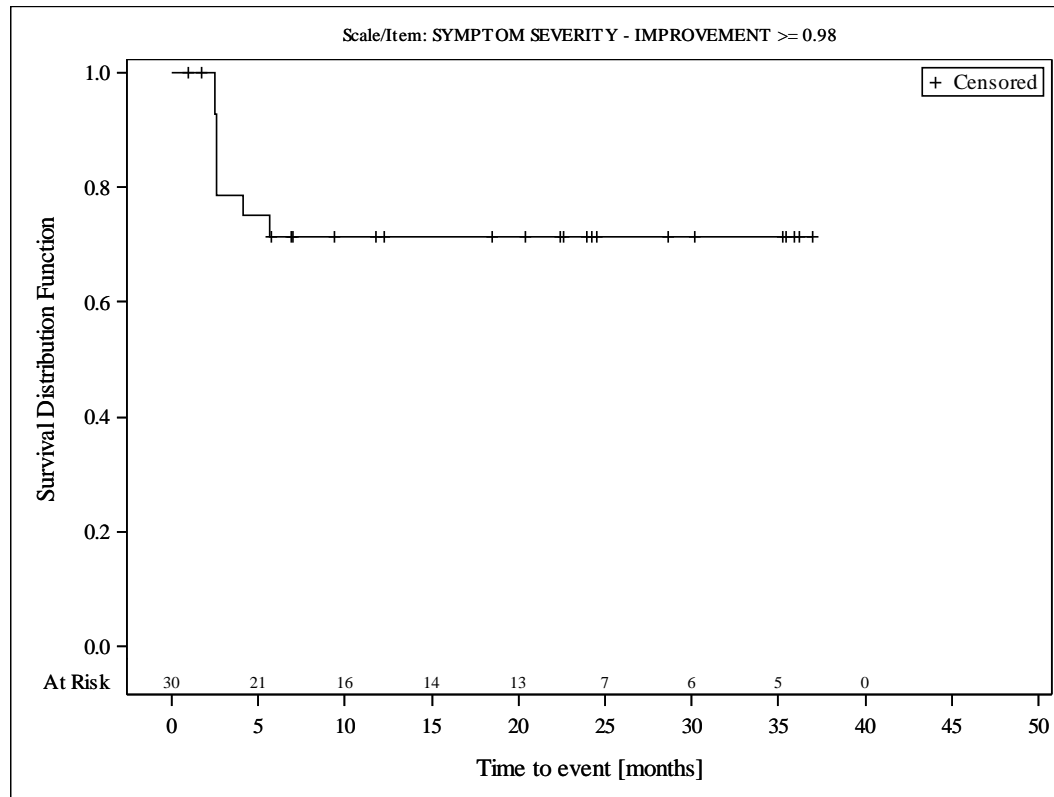


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

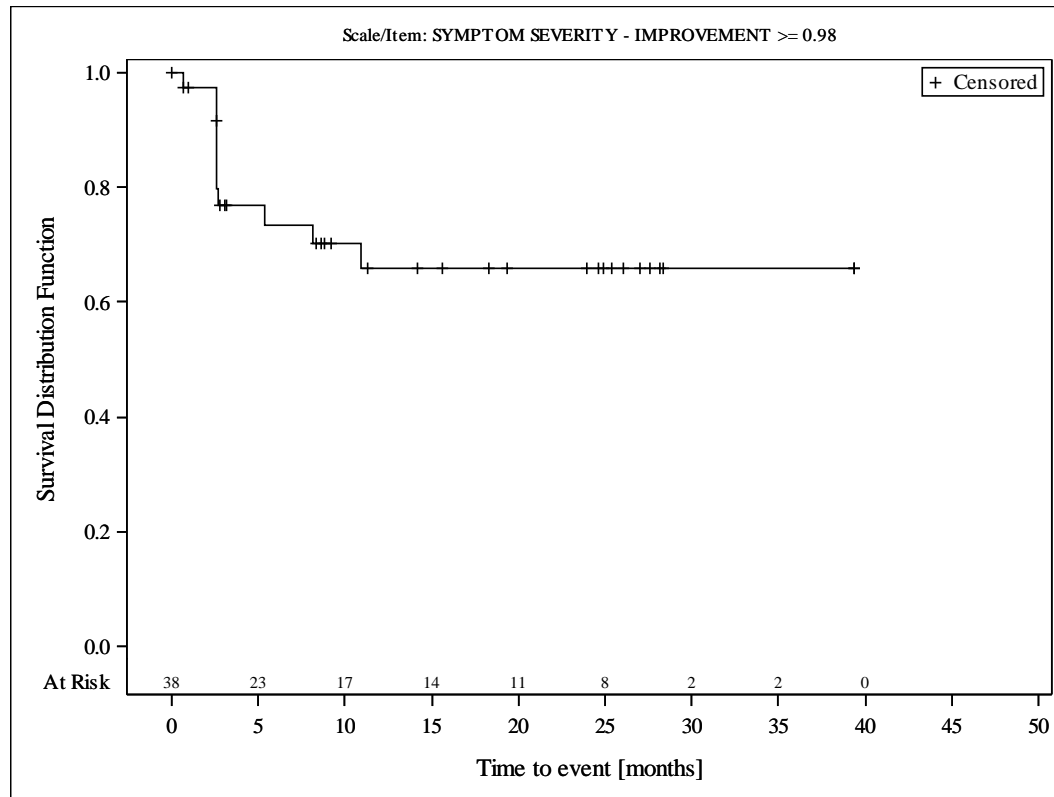


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

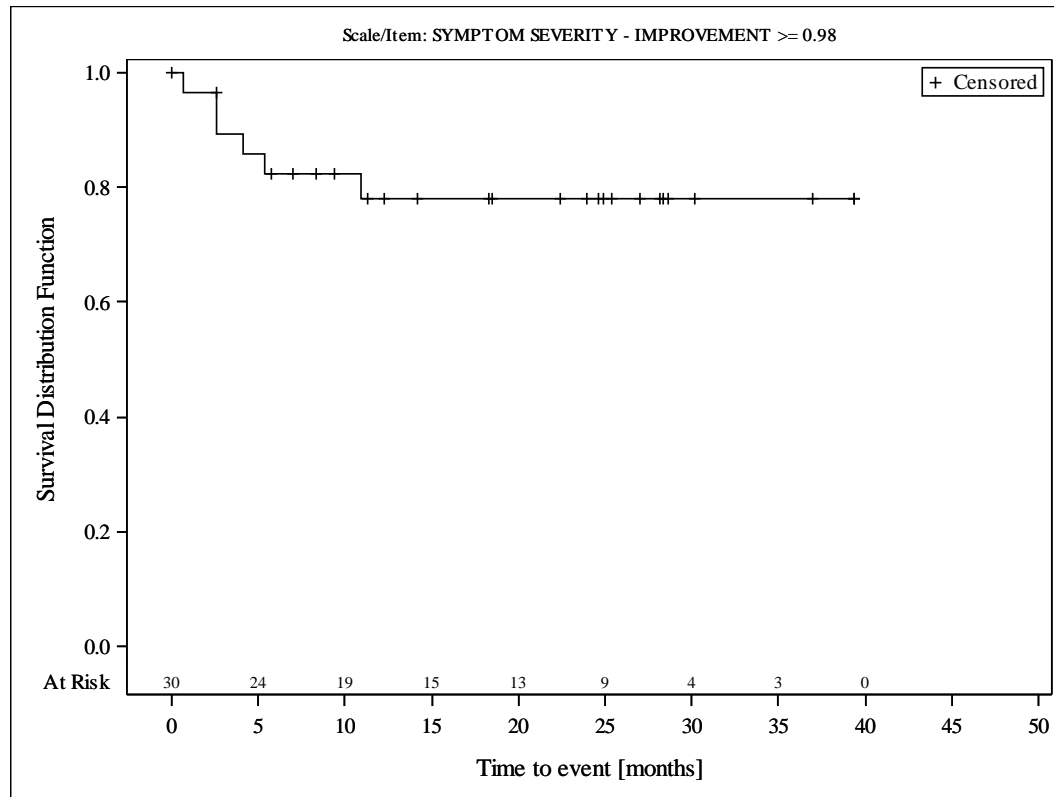


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

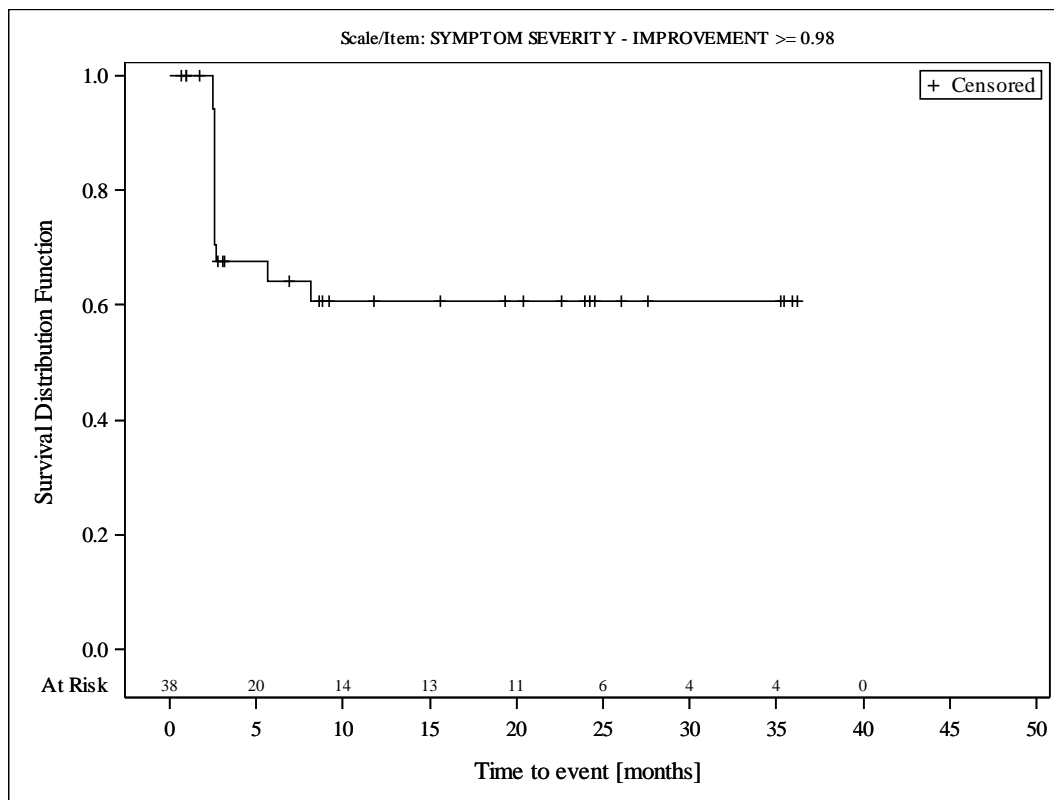


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

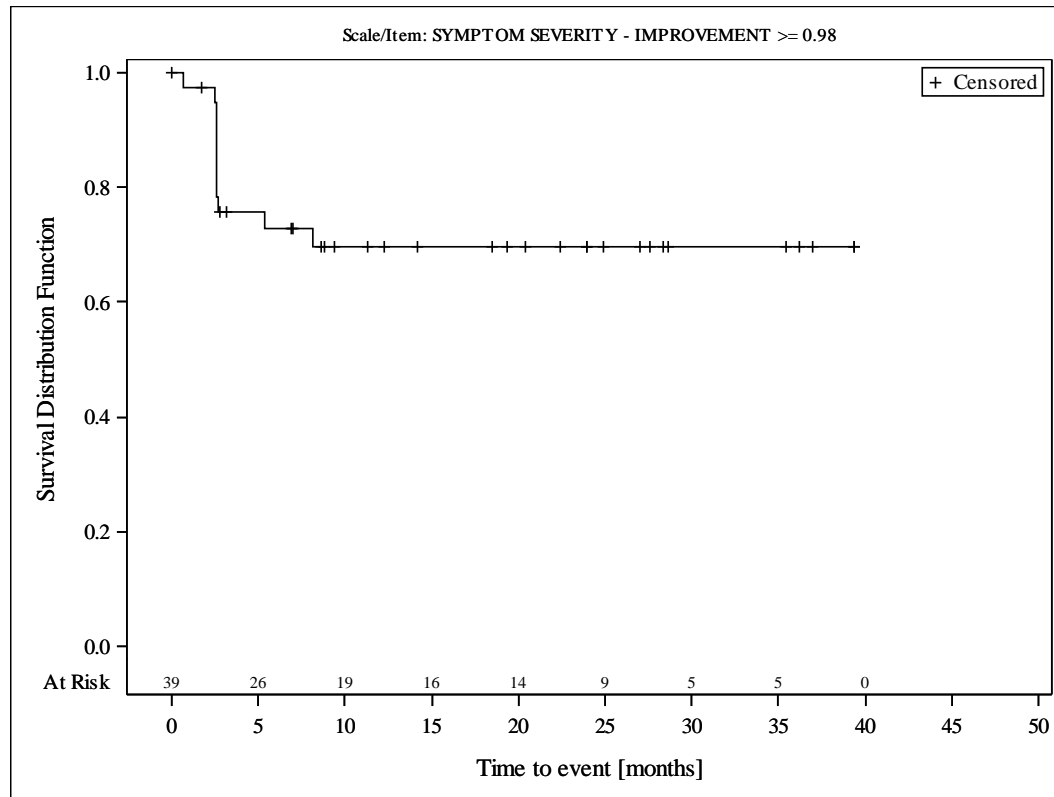


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

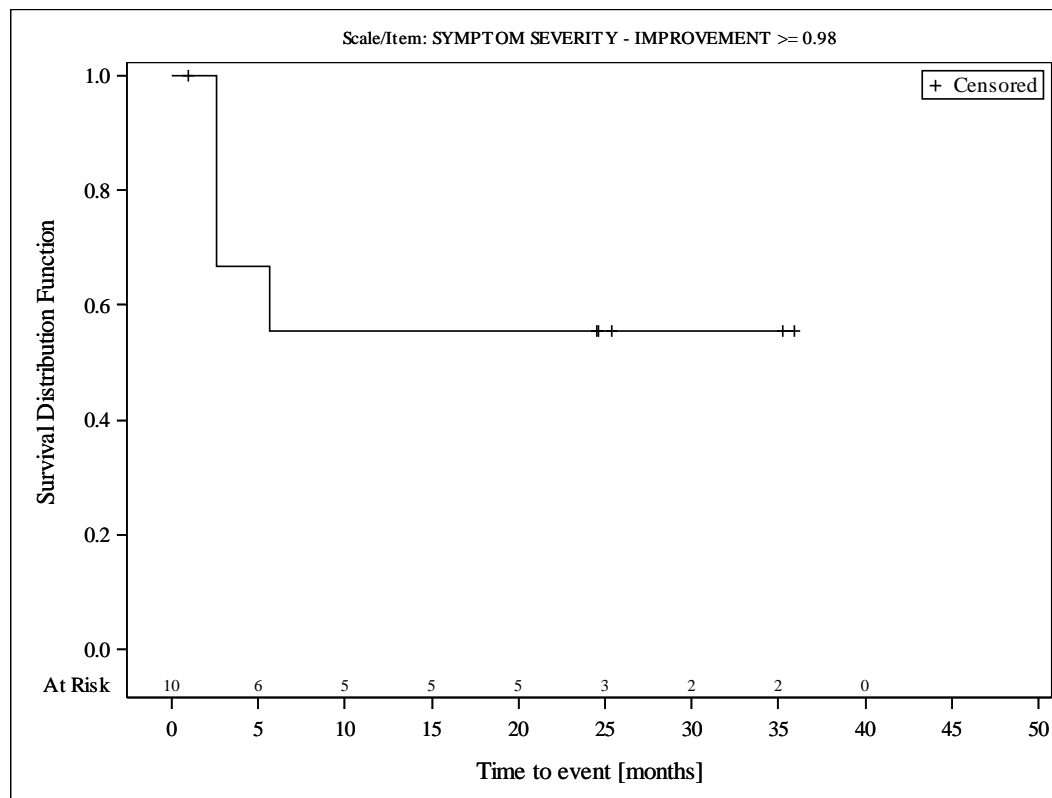


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

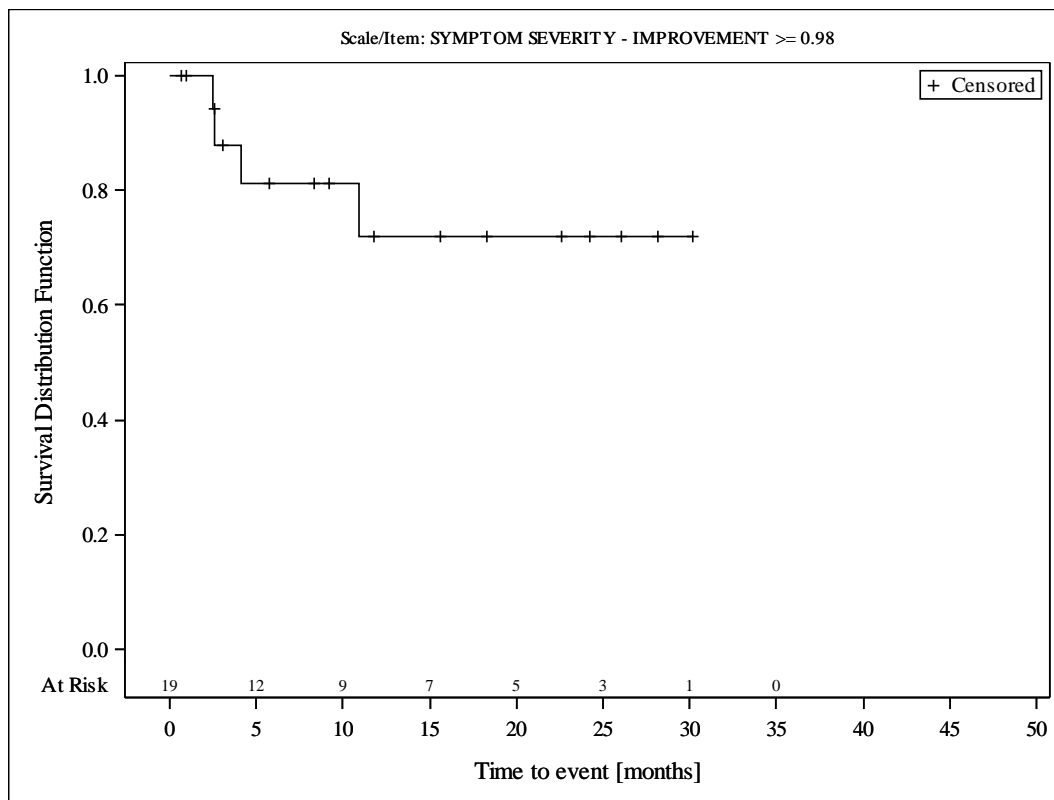


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

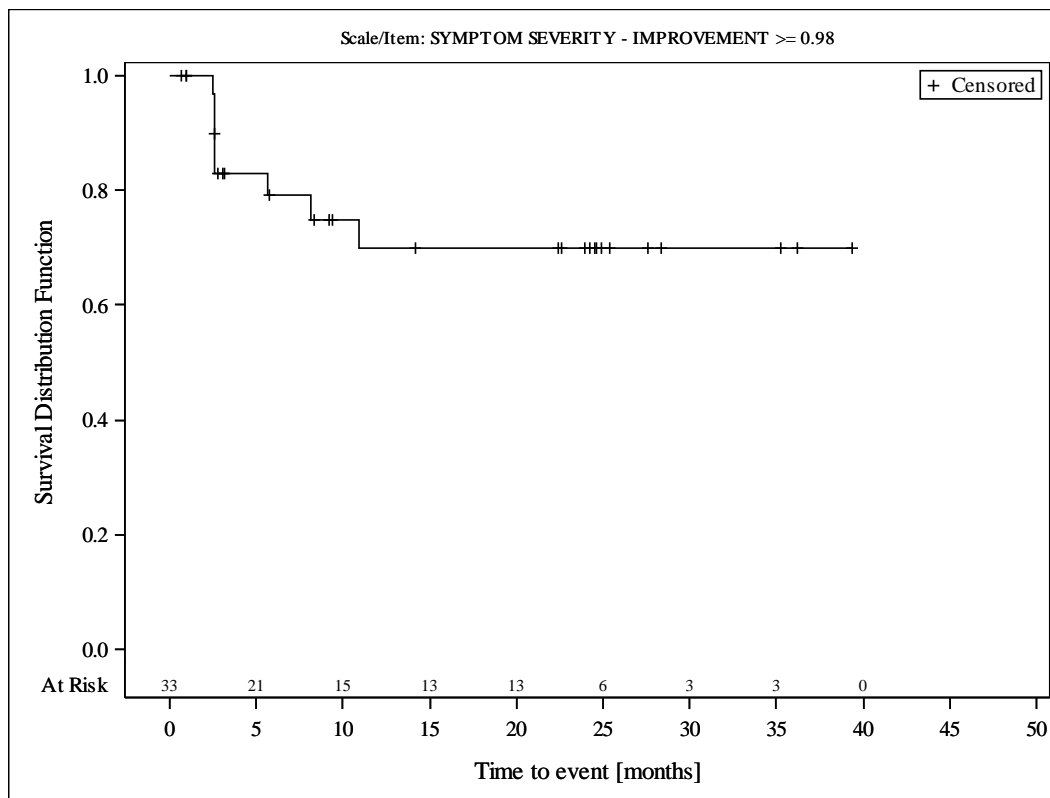


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

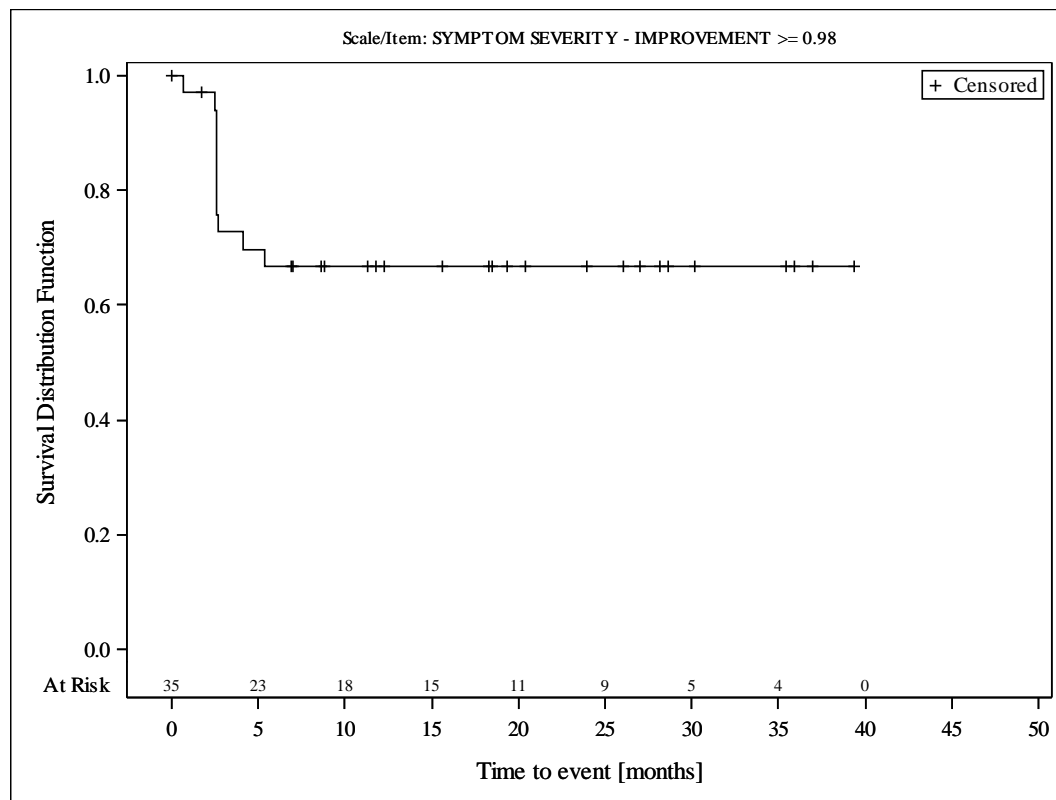


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

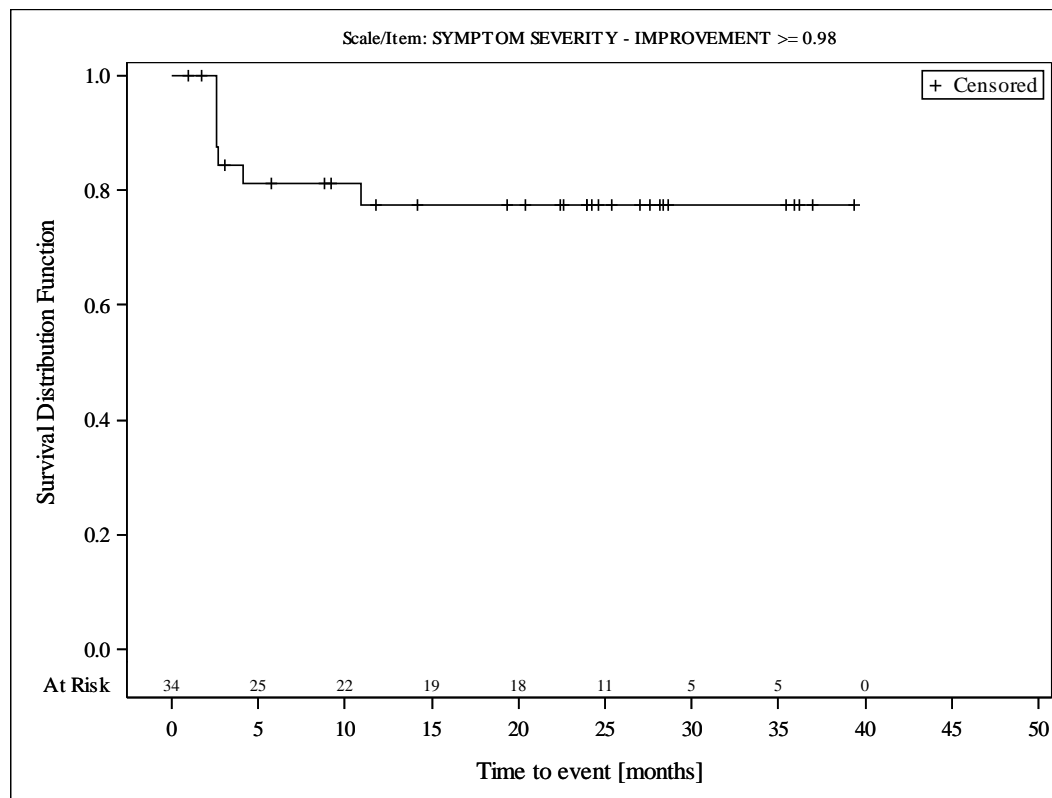


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

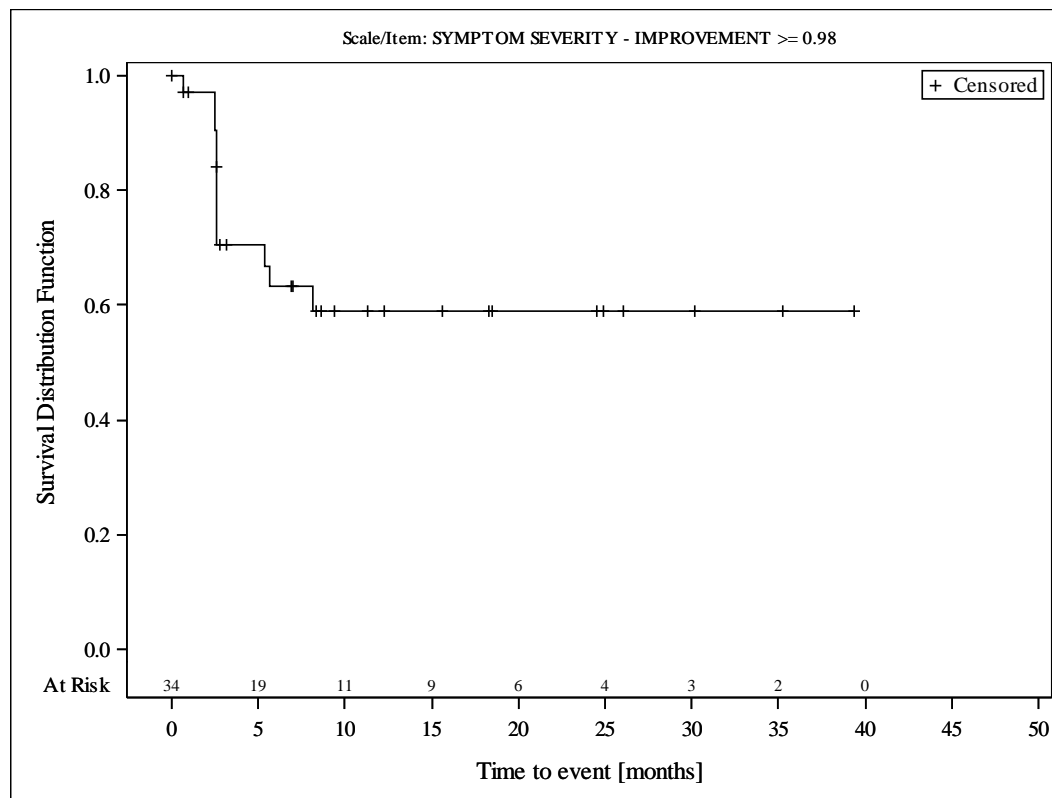


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

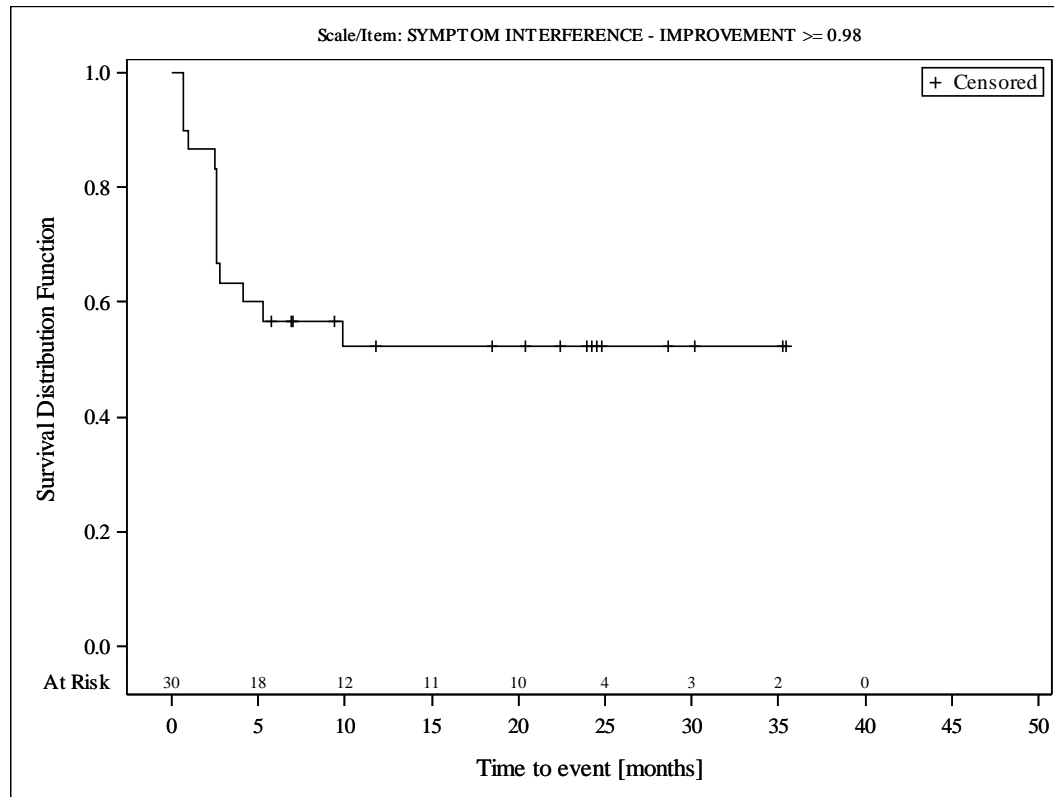


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

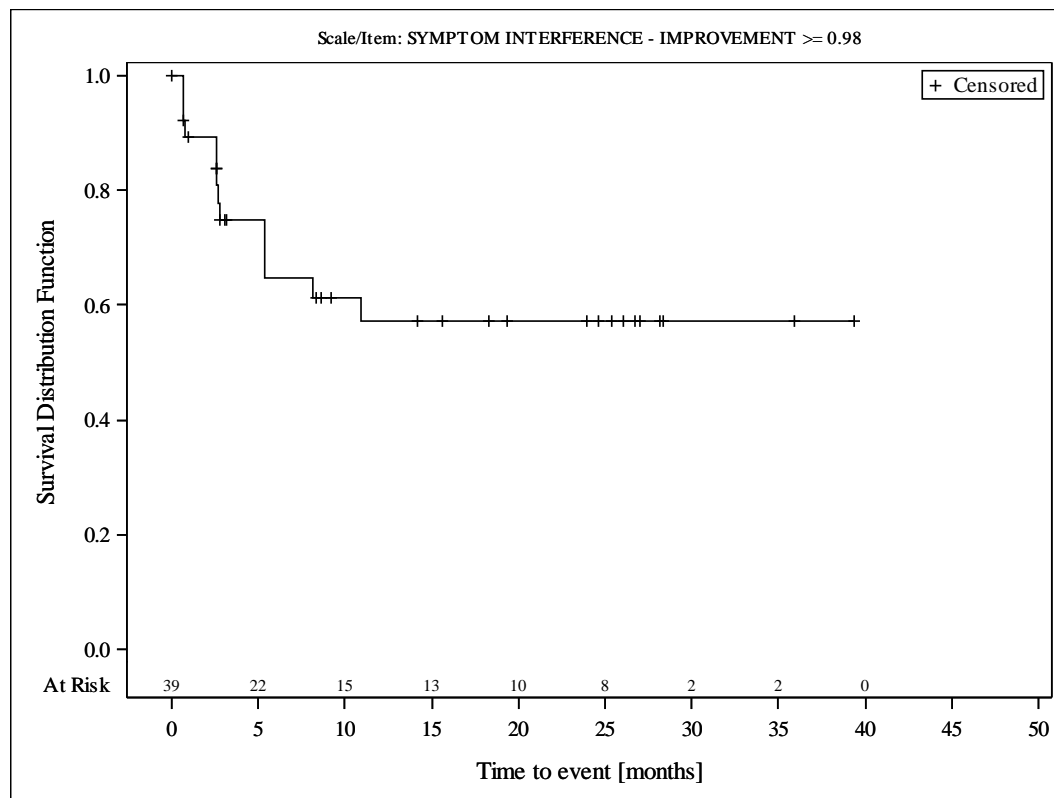


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

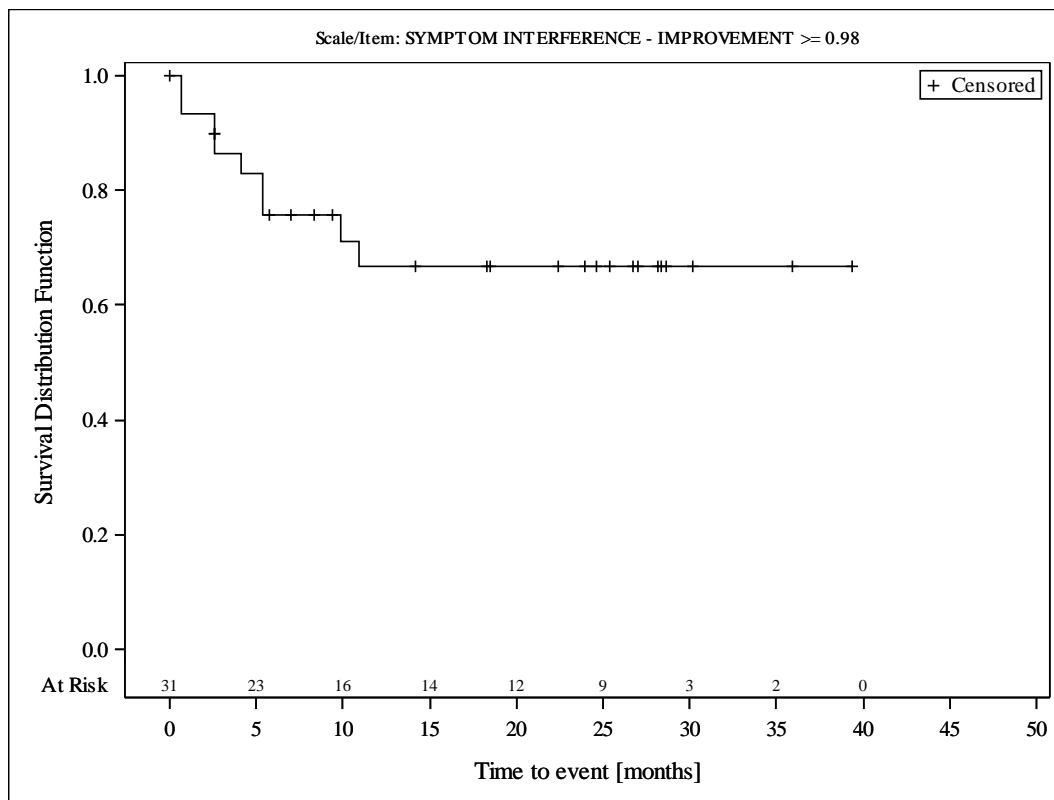


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

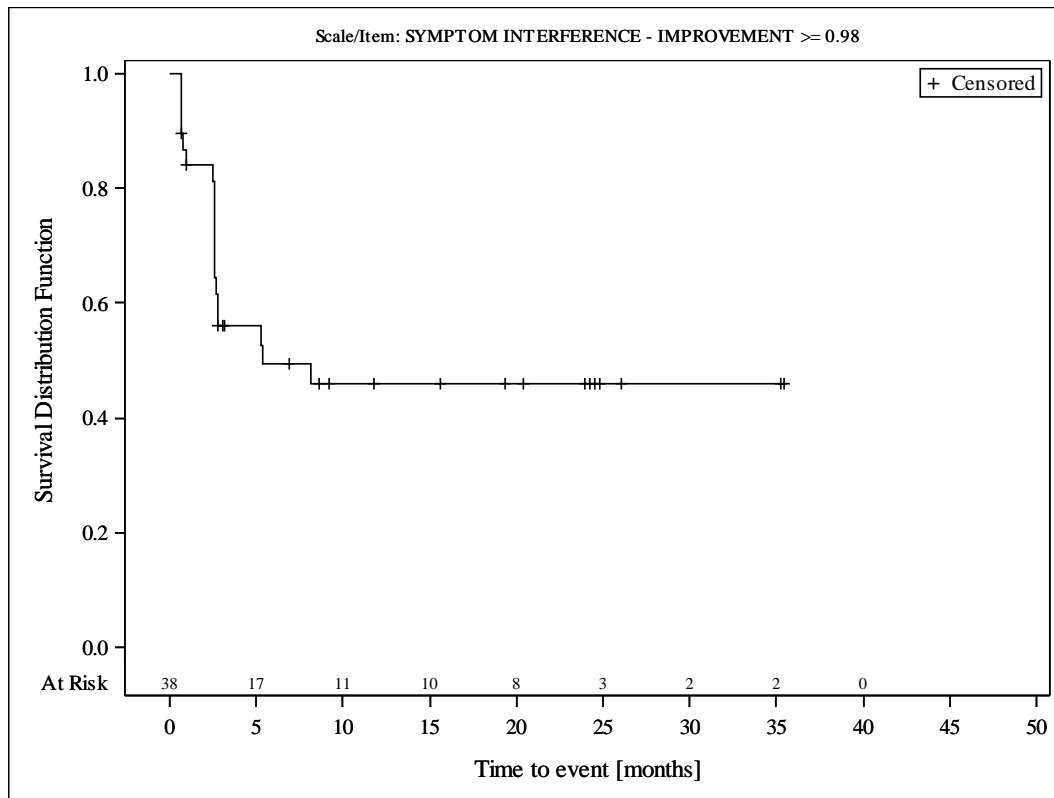


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

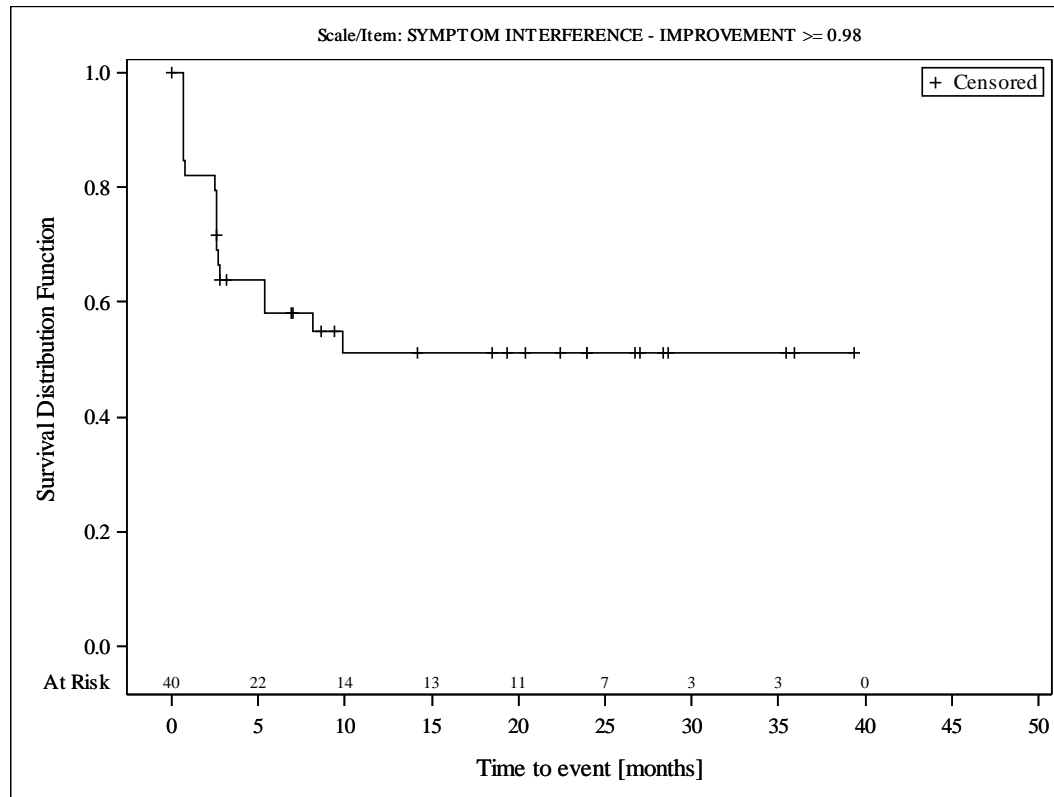


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

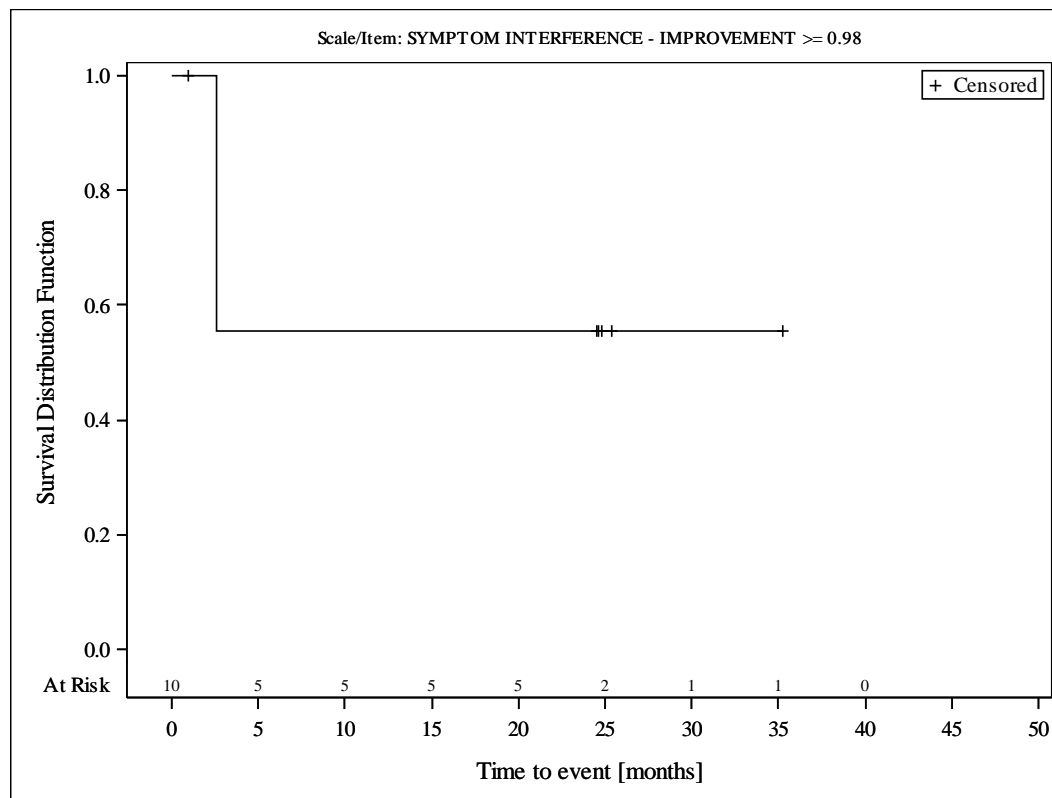


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

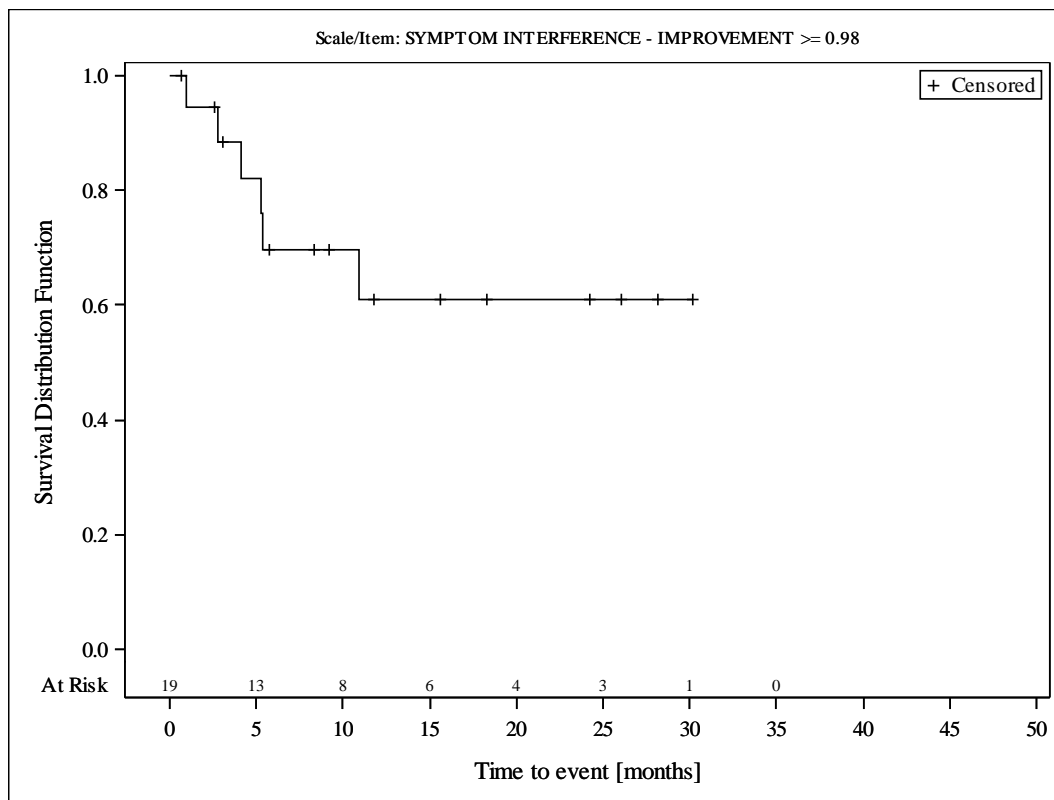


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

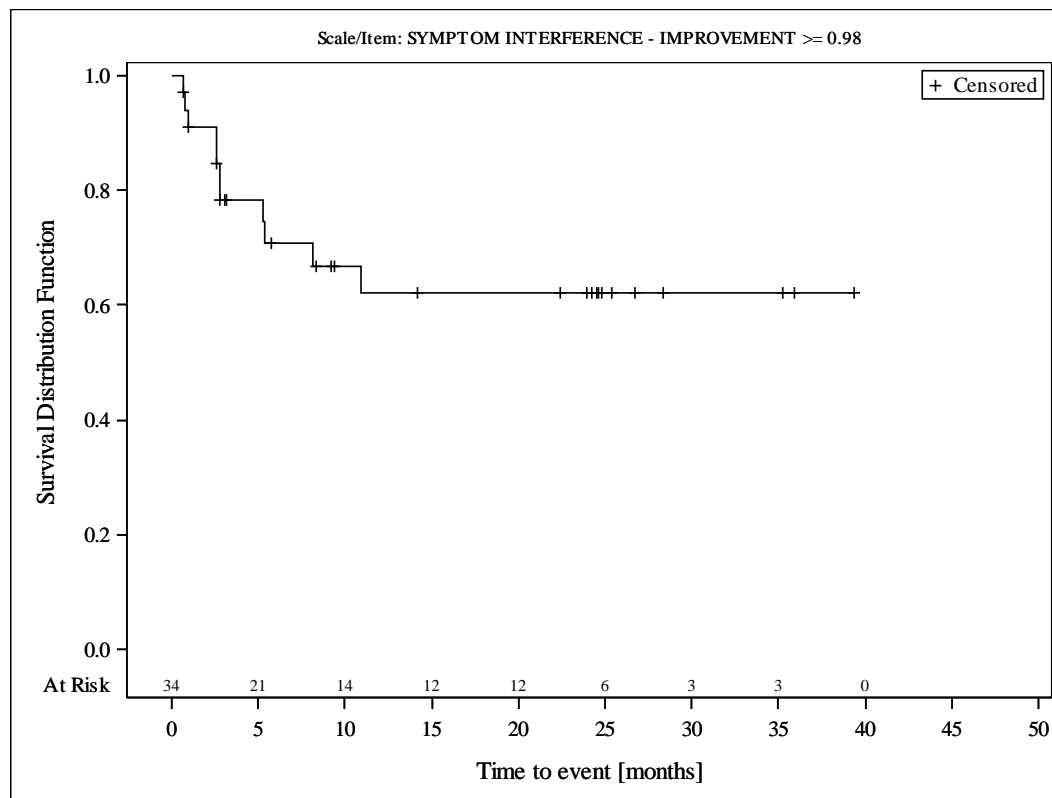


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

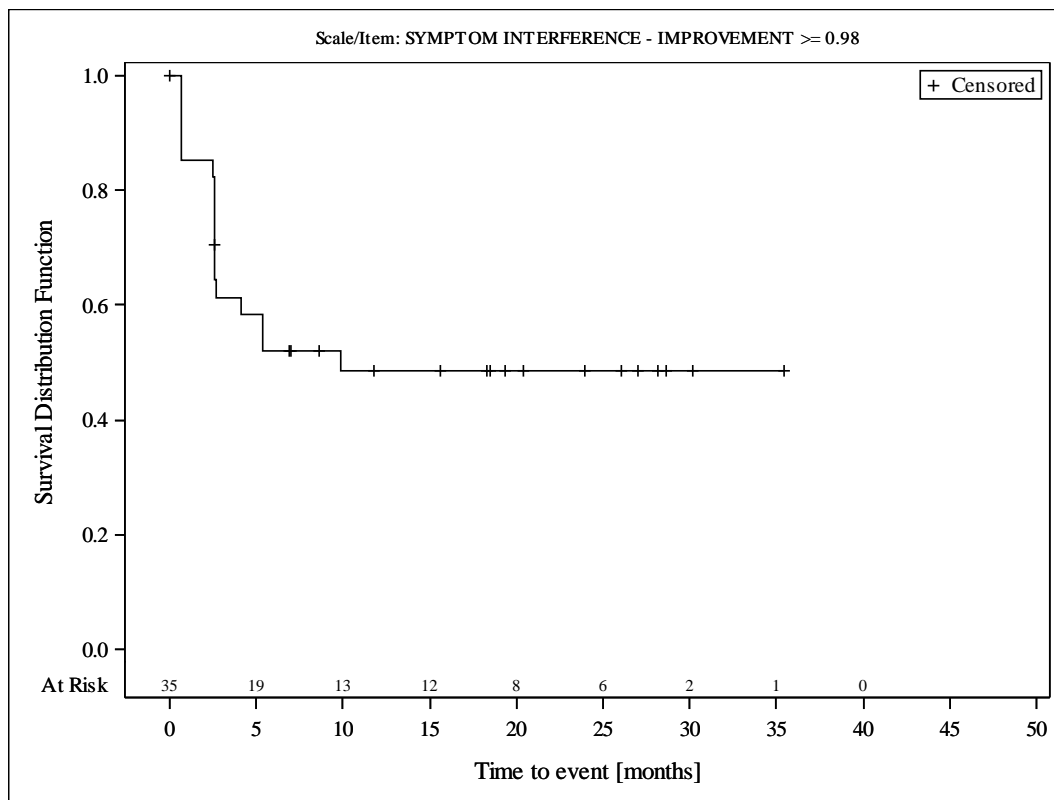


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

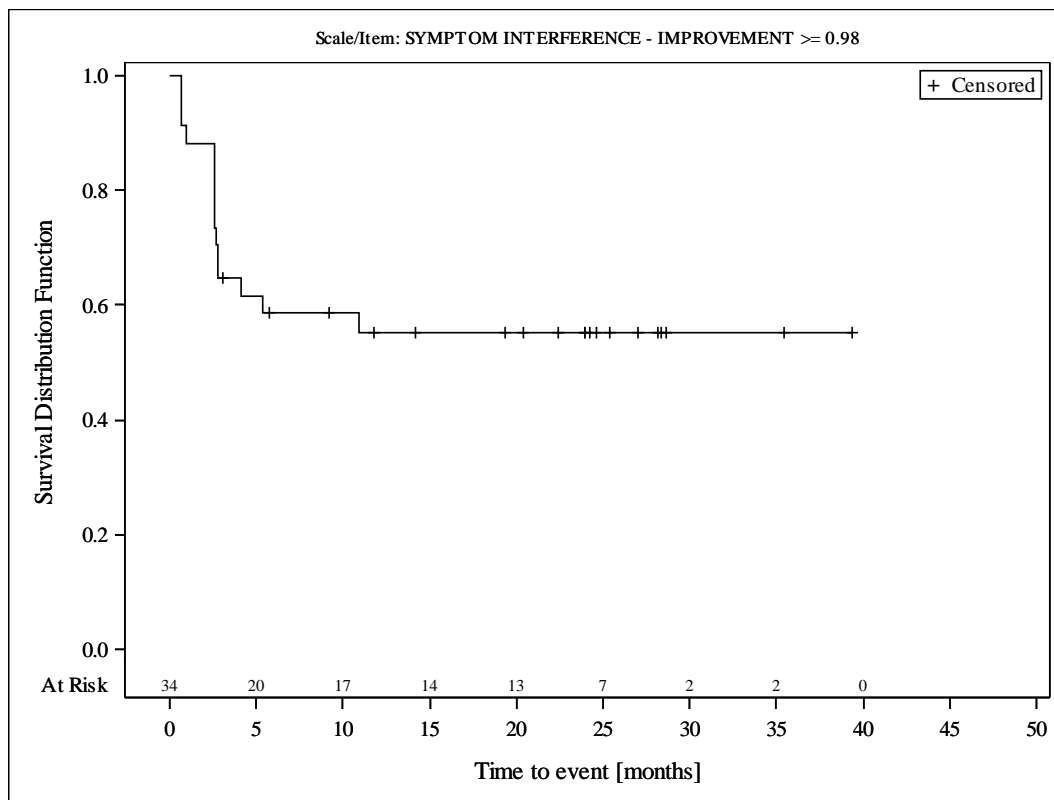


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

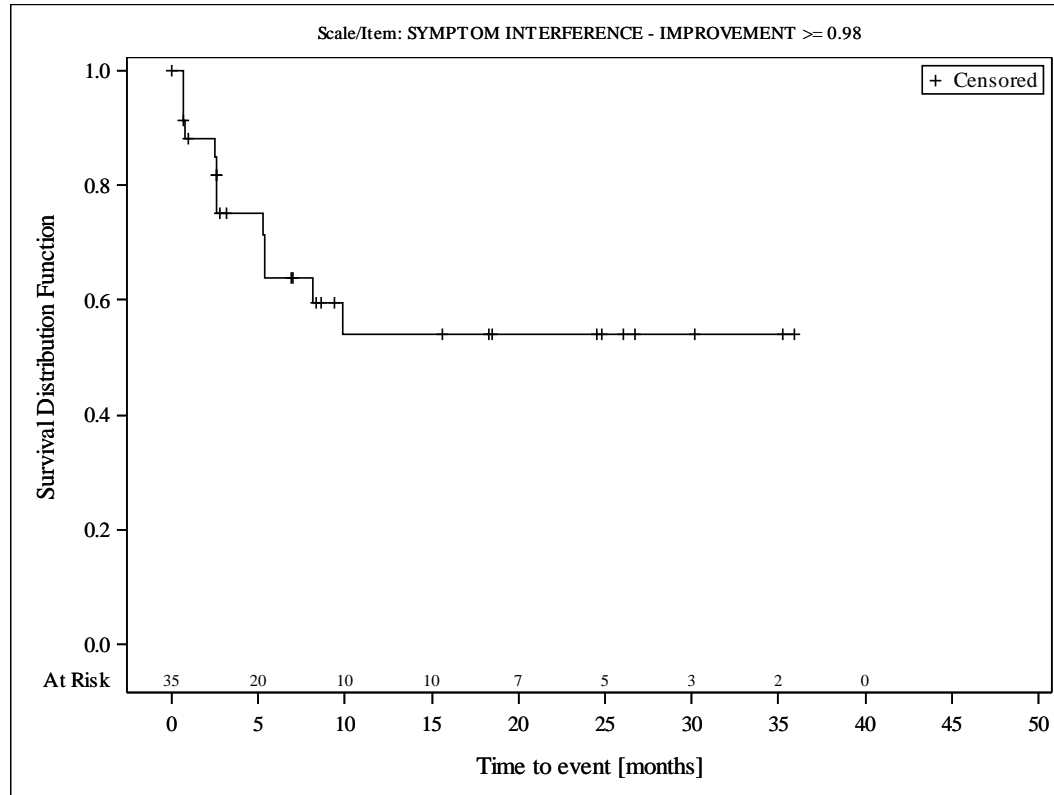


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP1.3.4.3.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - MDASI - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final



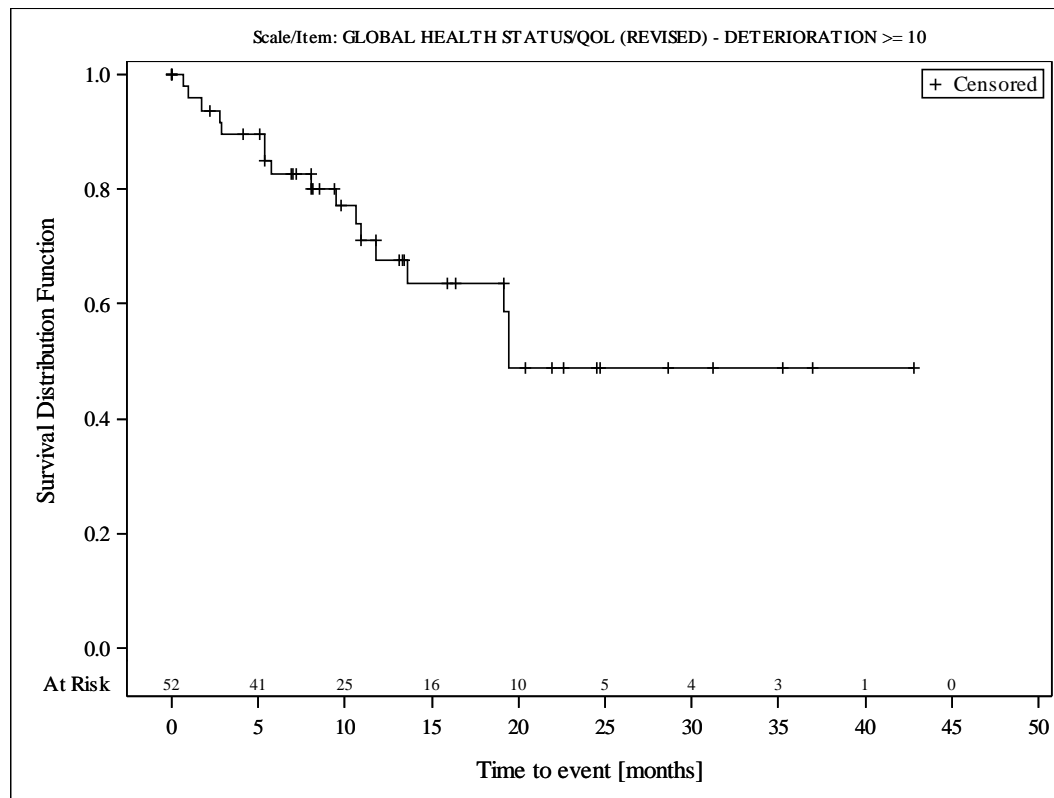
Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: 15JUN2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

Anhang 4-G 1.7: Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

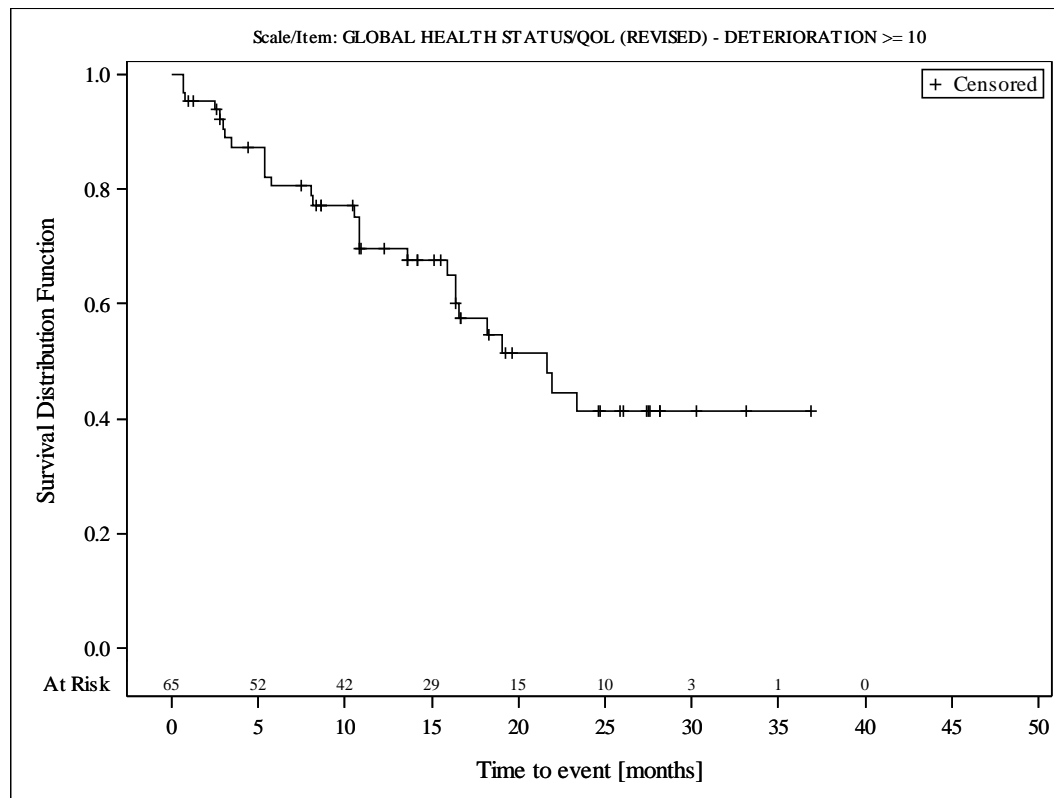


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

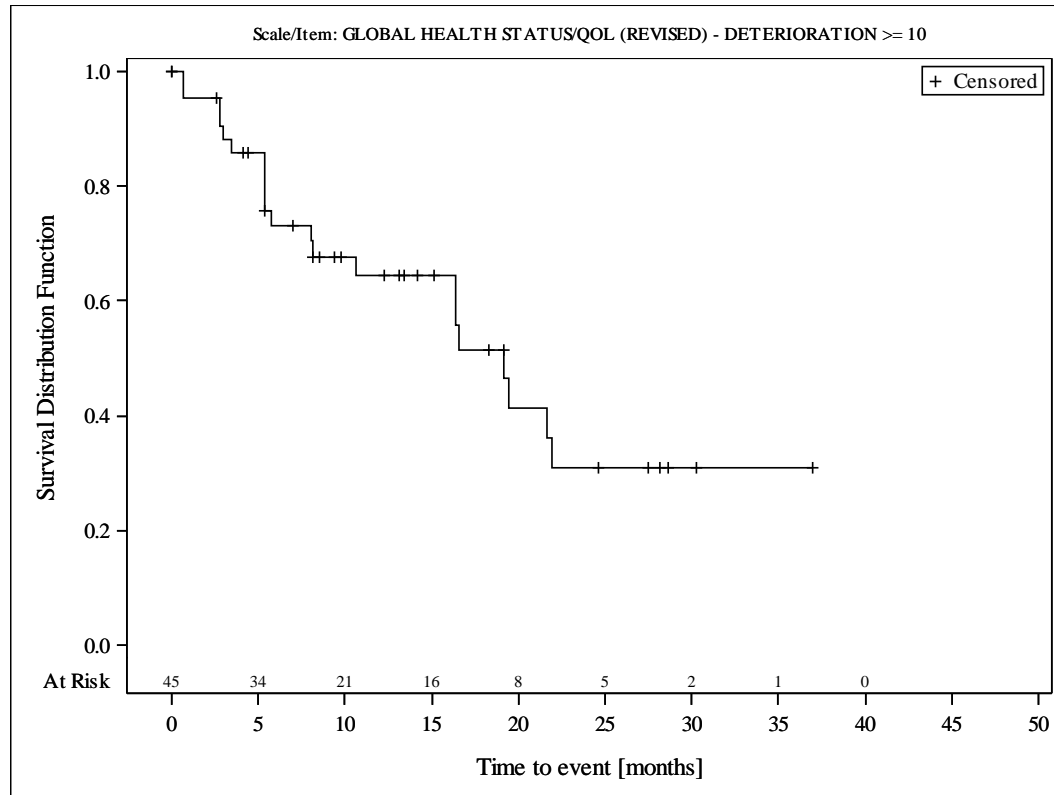


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

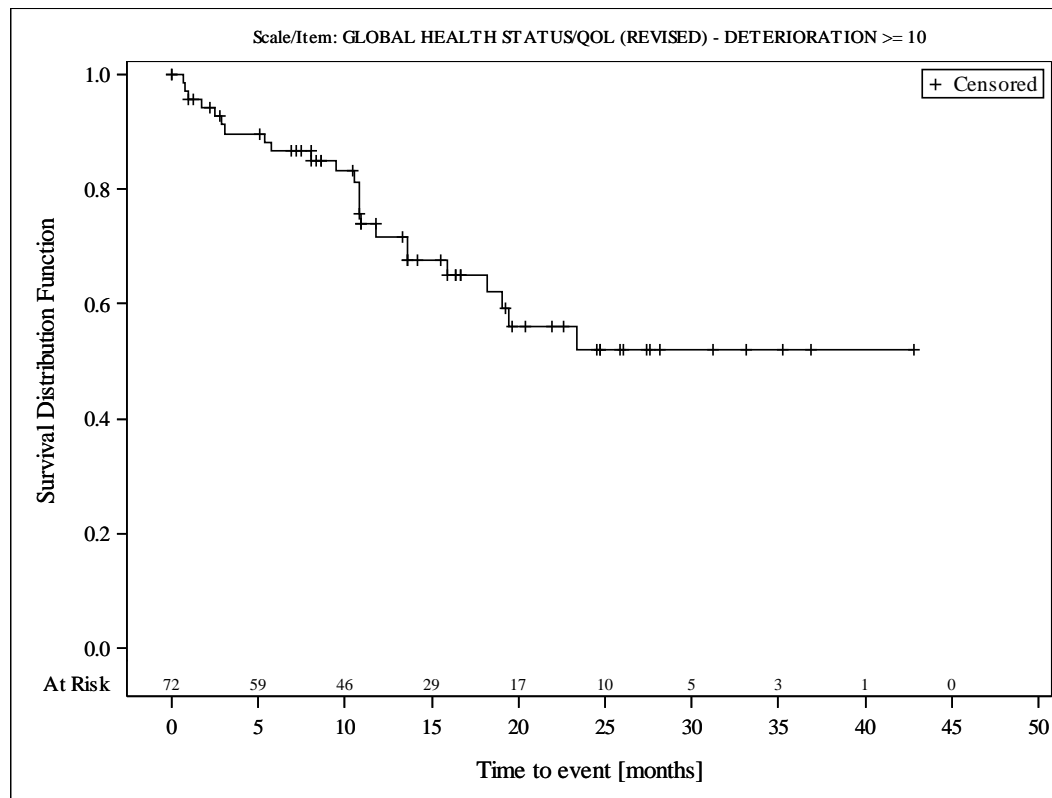


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

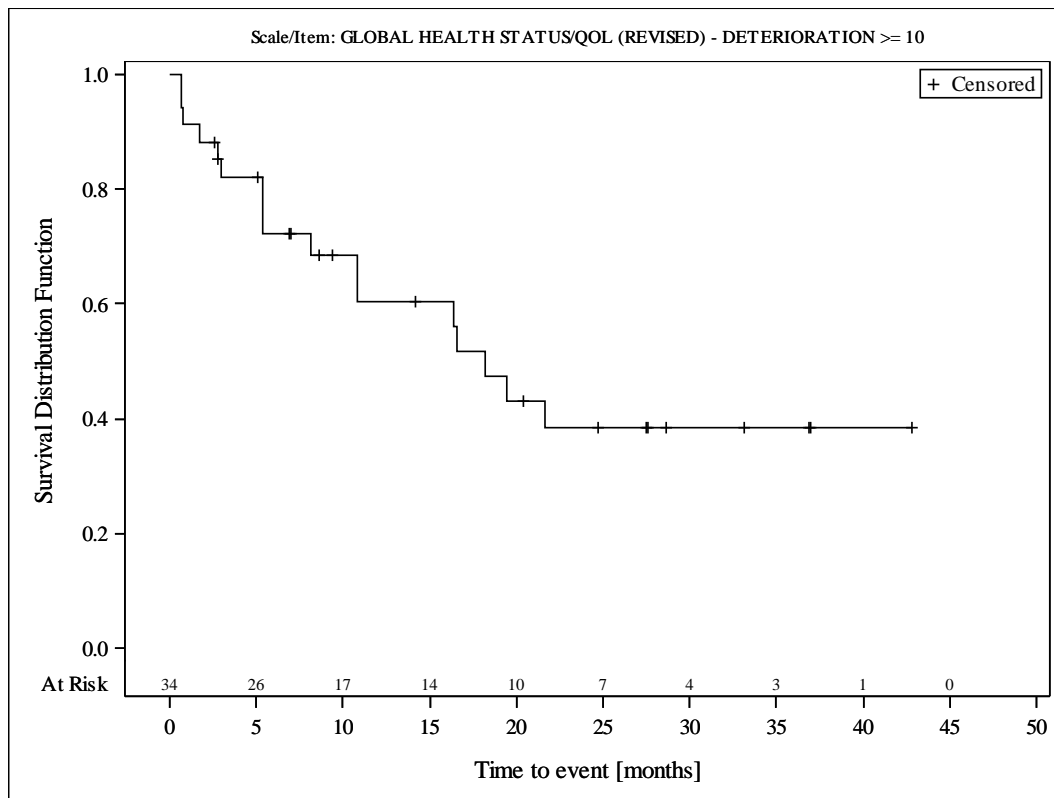


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

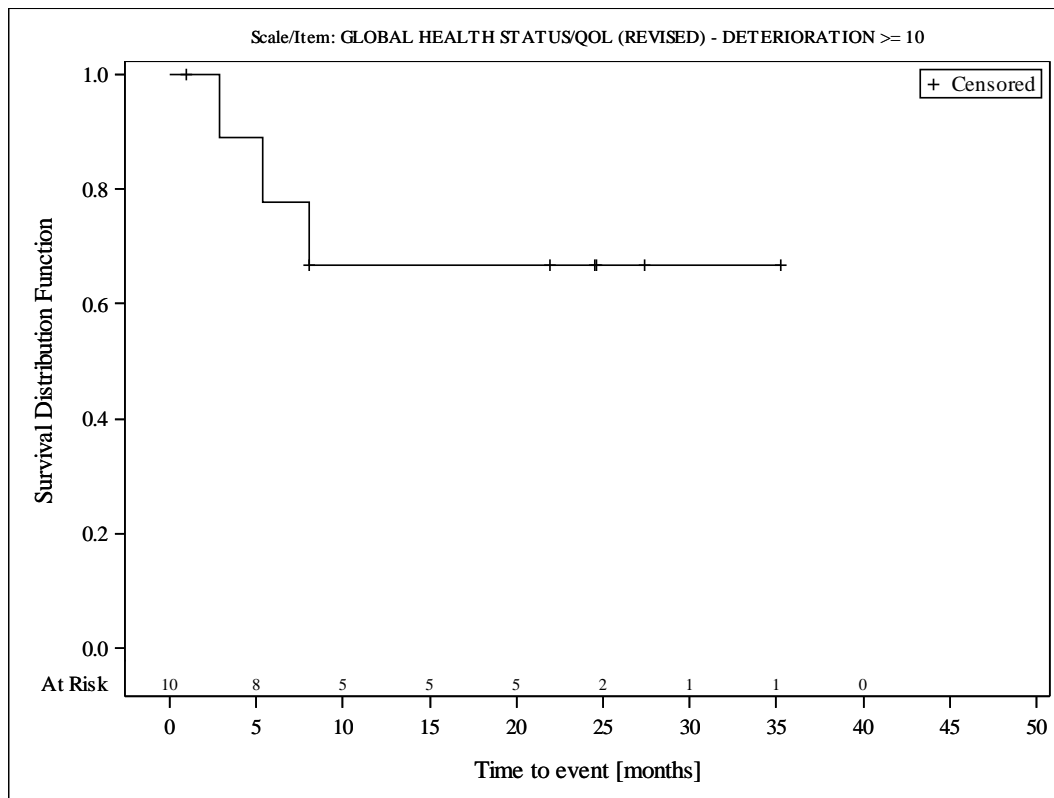


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

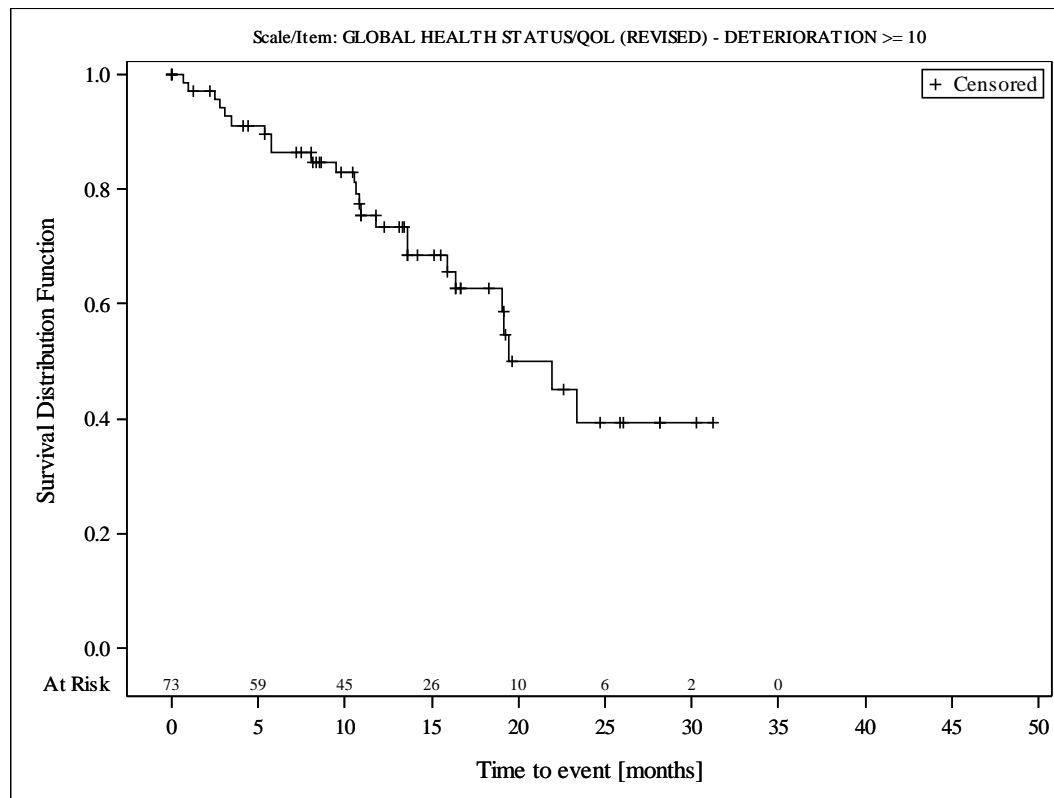


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

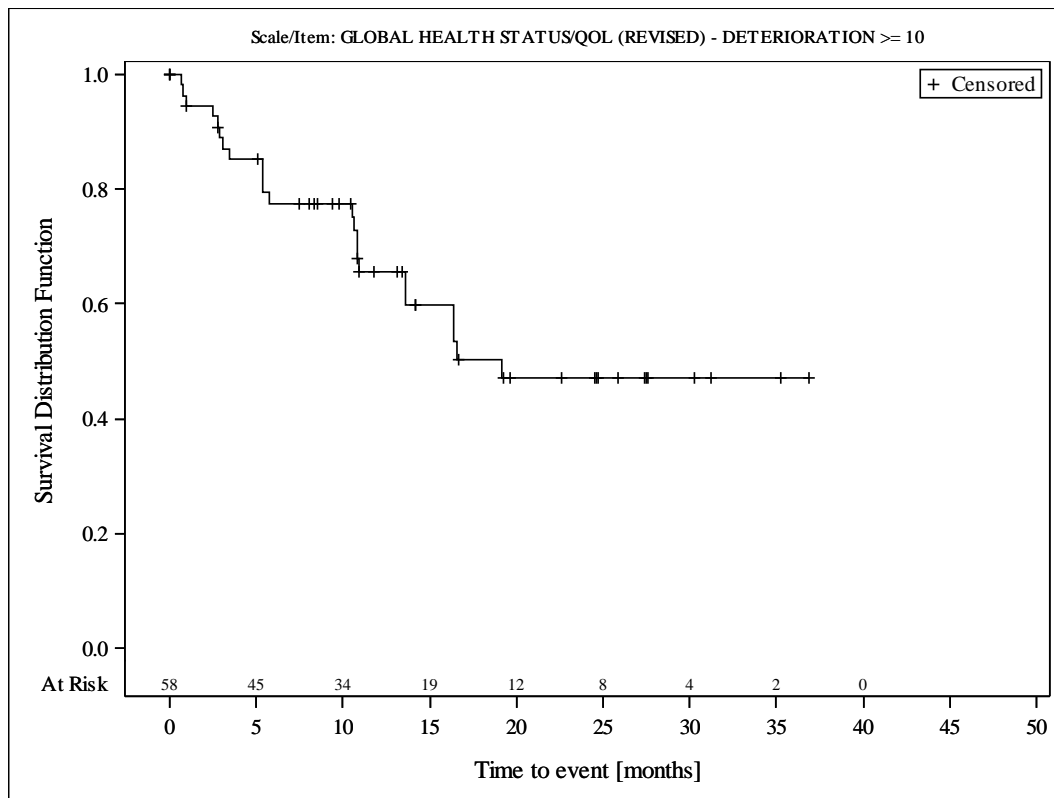


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

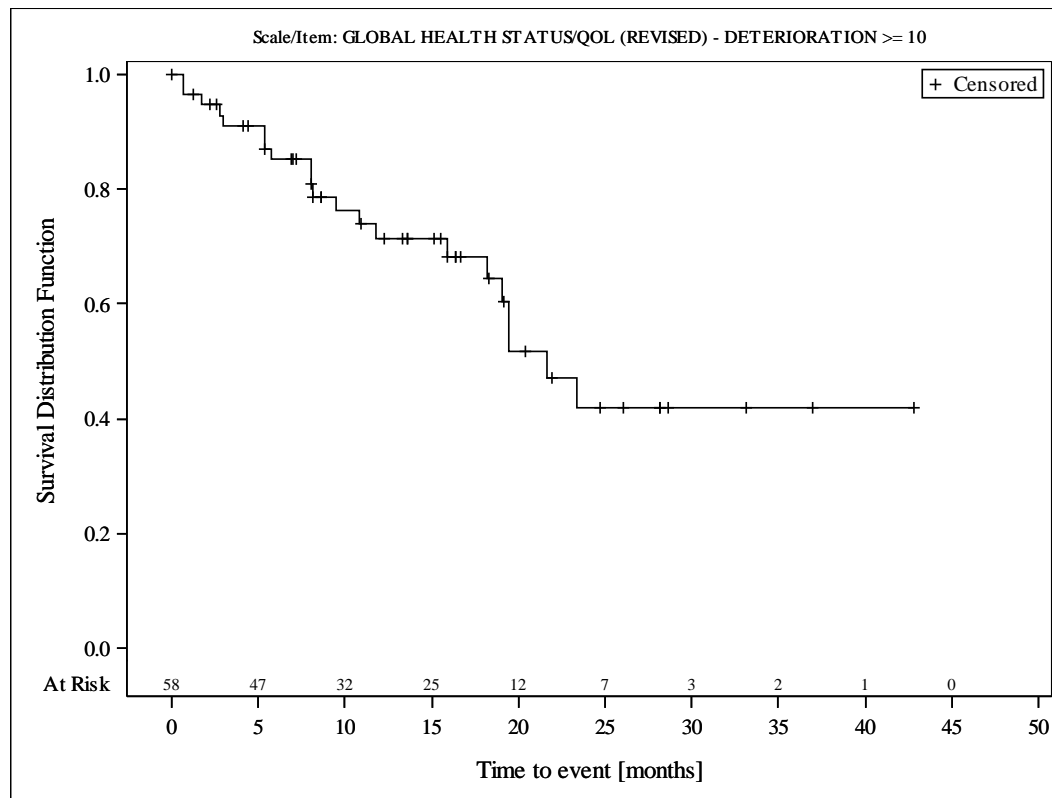


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes \geq 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

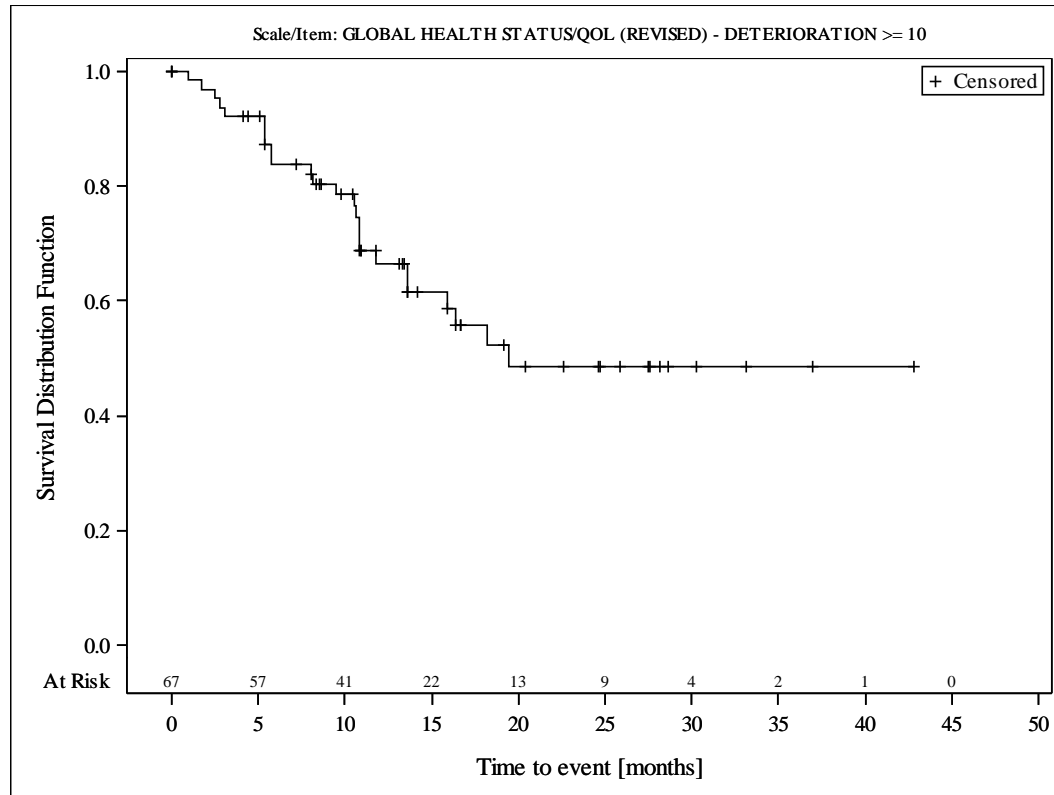


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

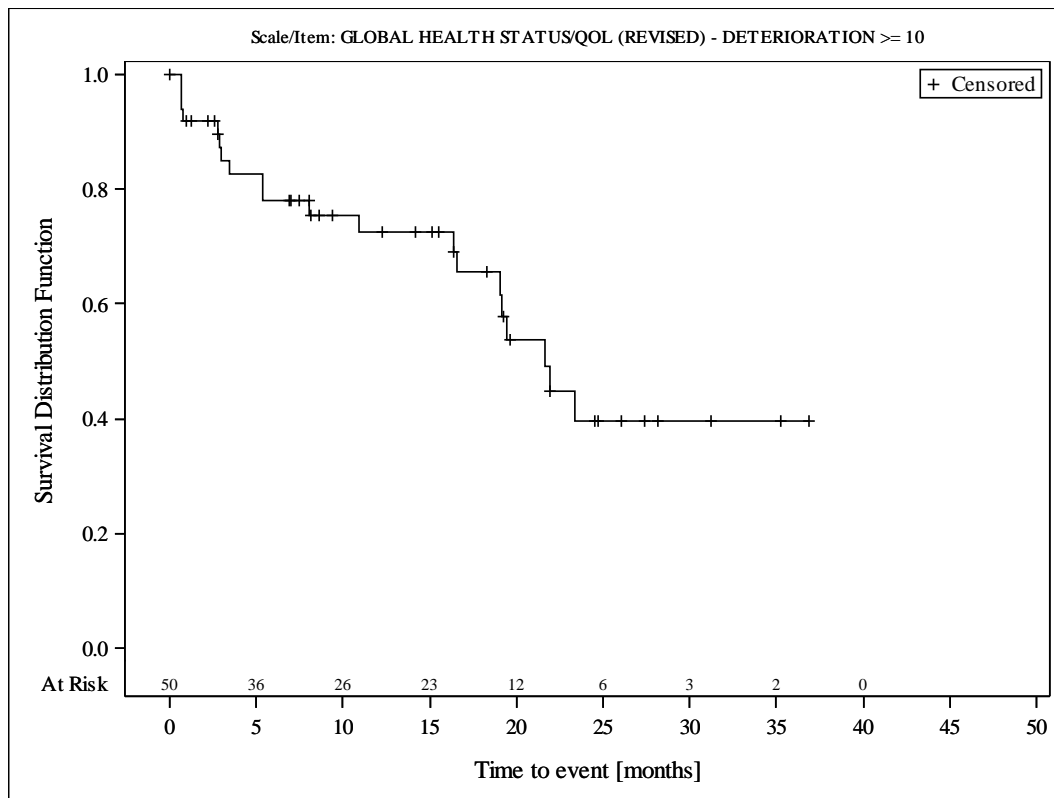


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

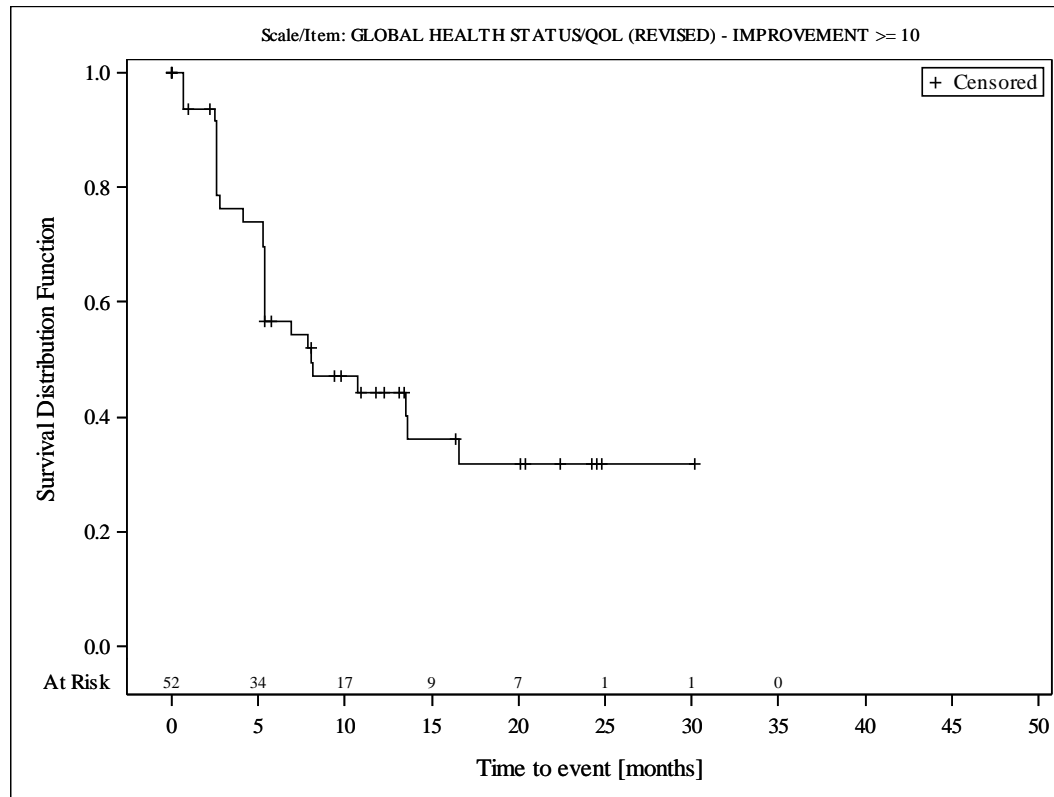


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

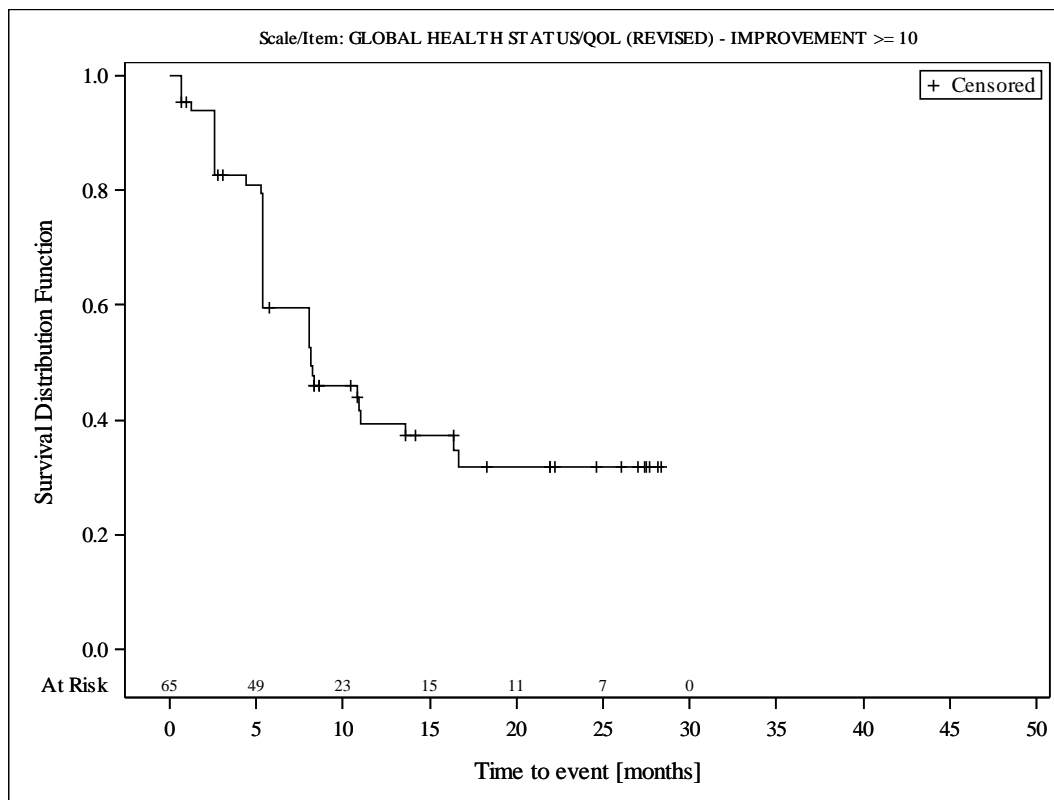


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

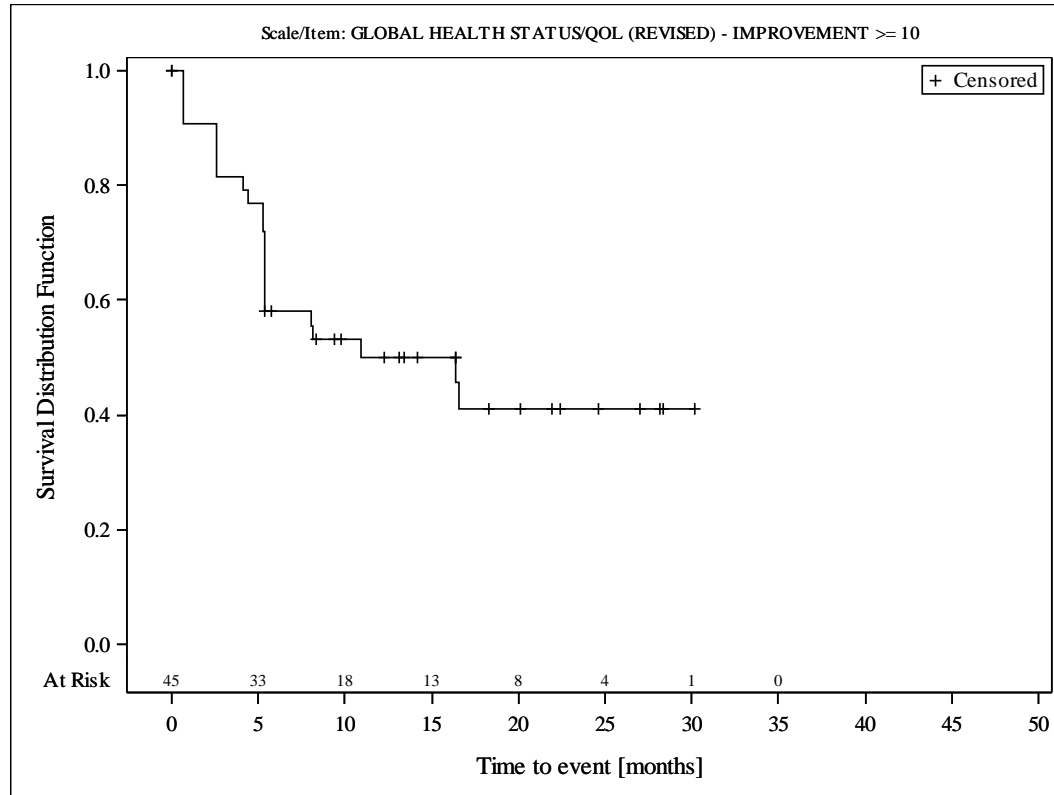


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

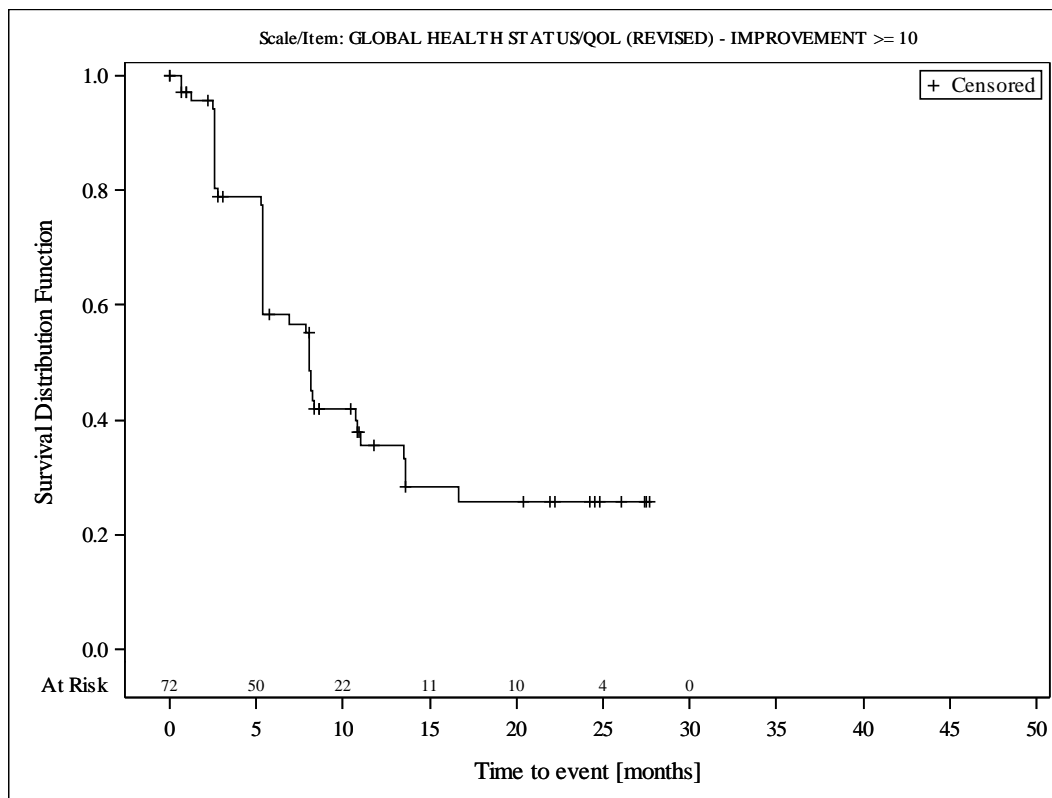


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

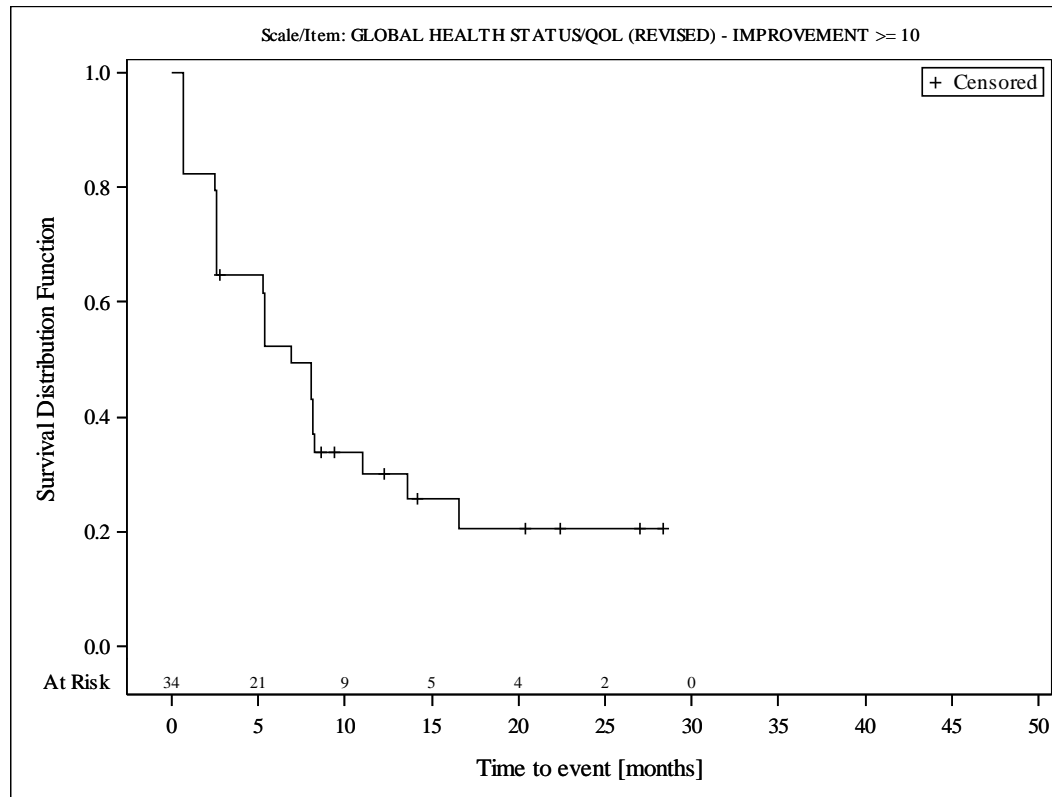


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

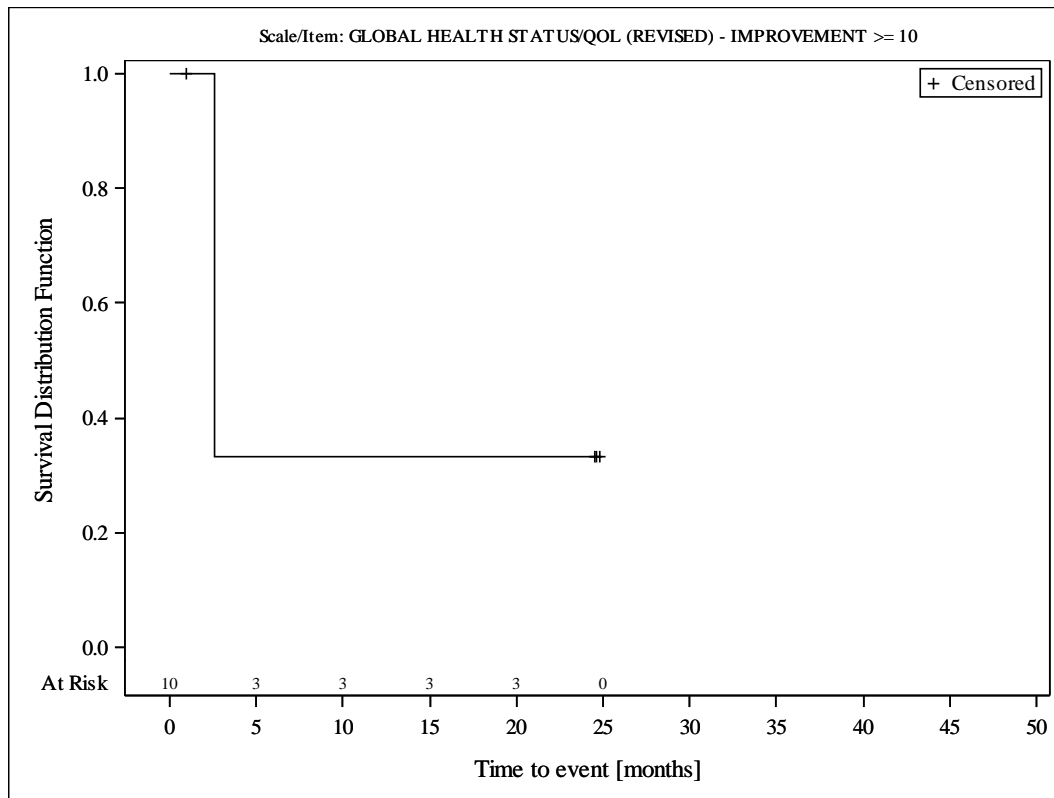


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

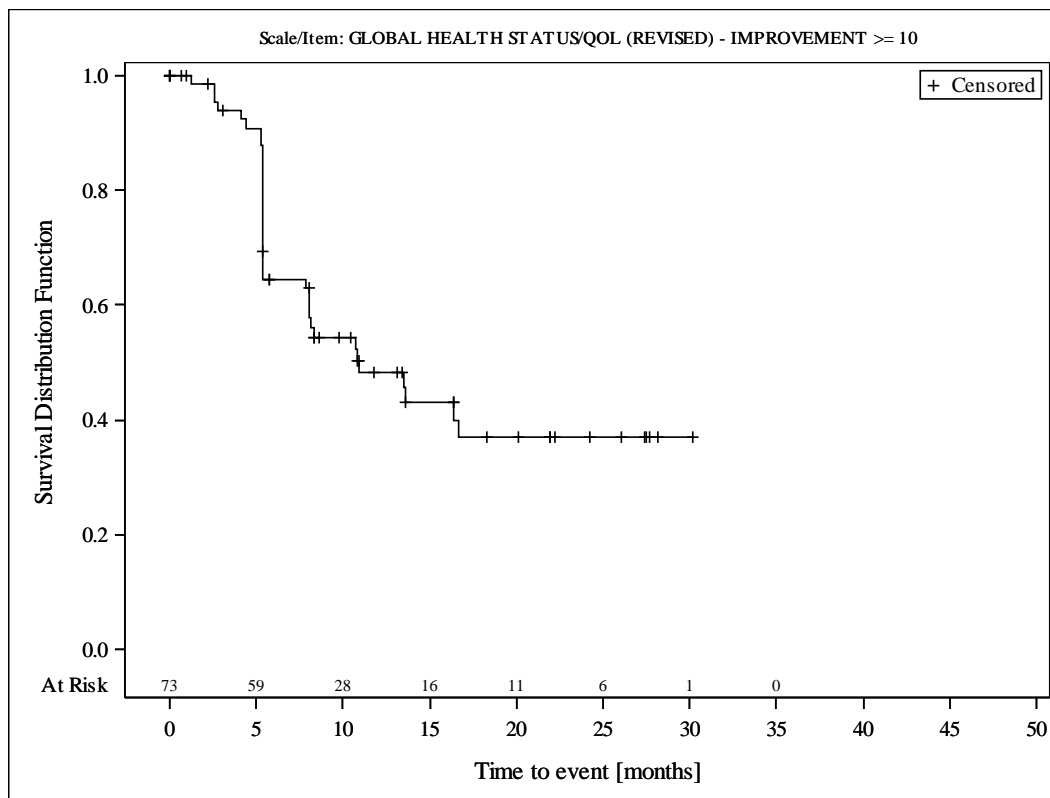


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

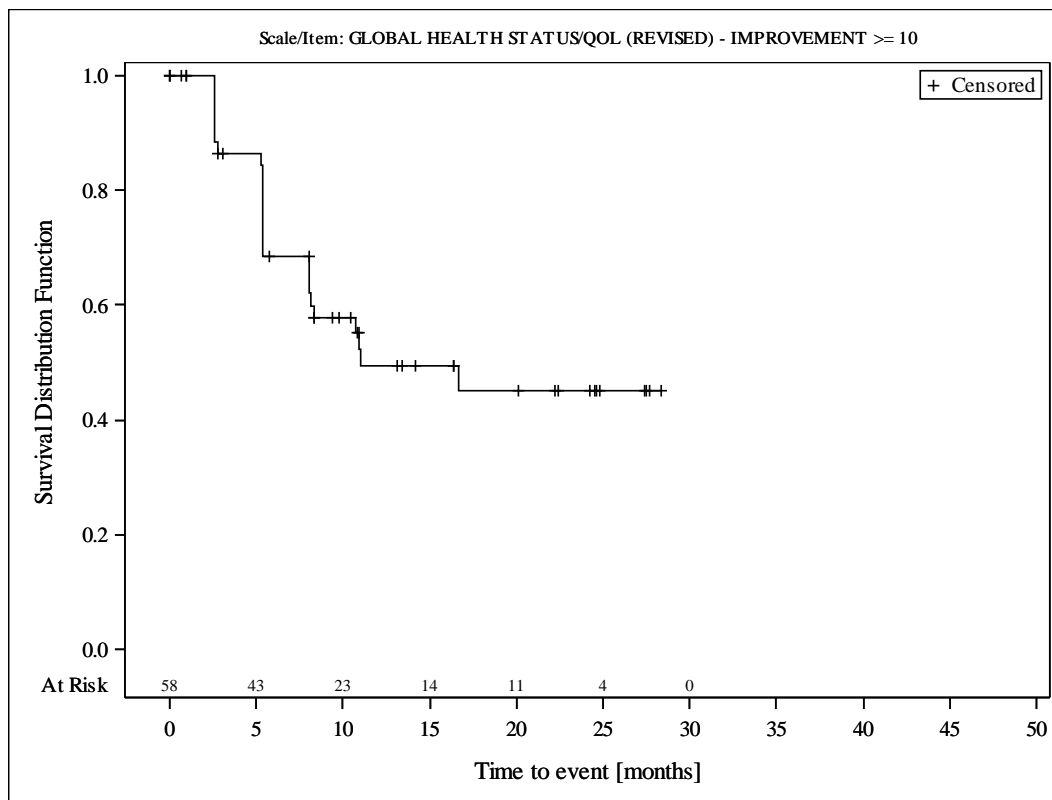


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

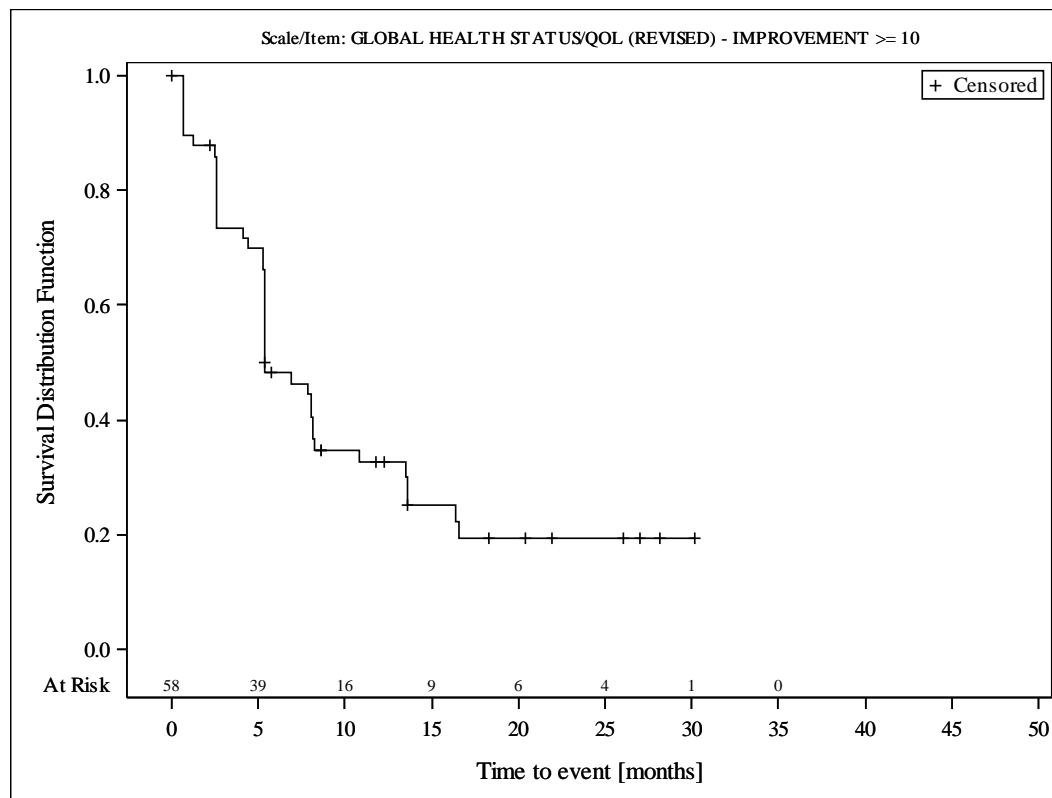


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

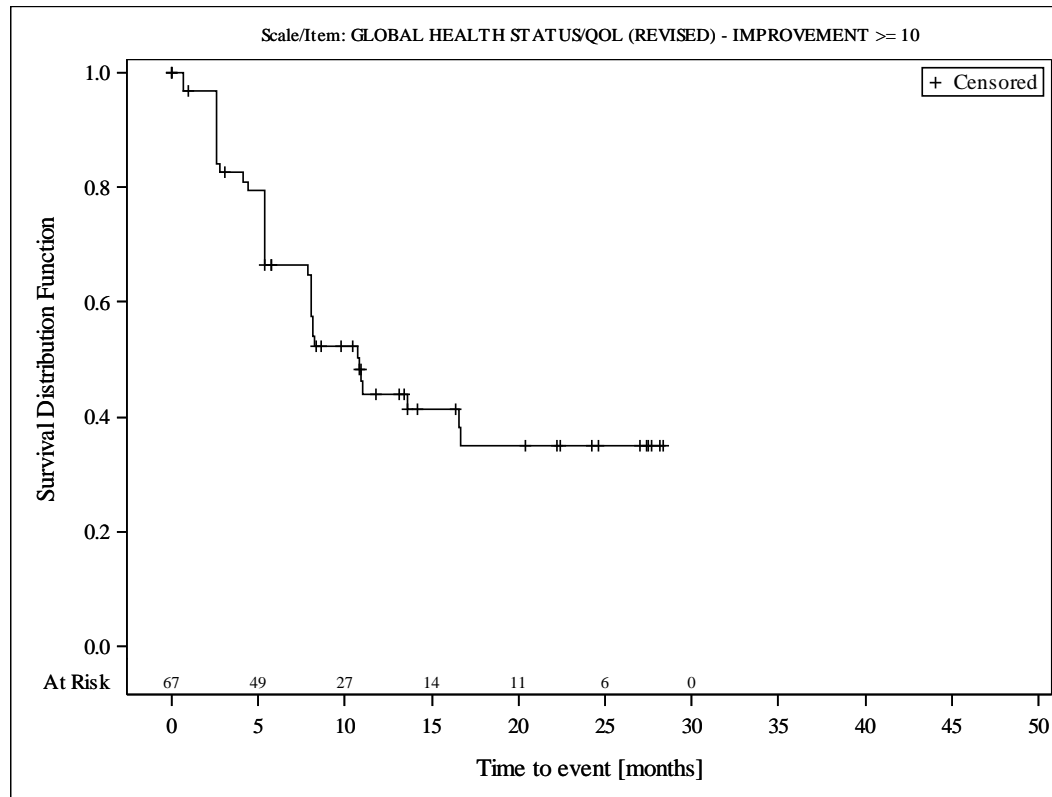


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

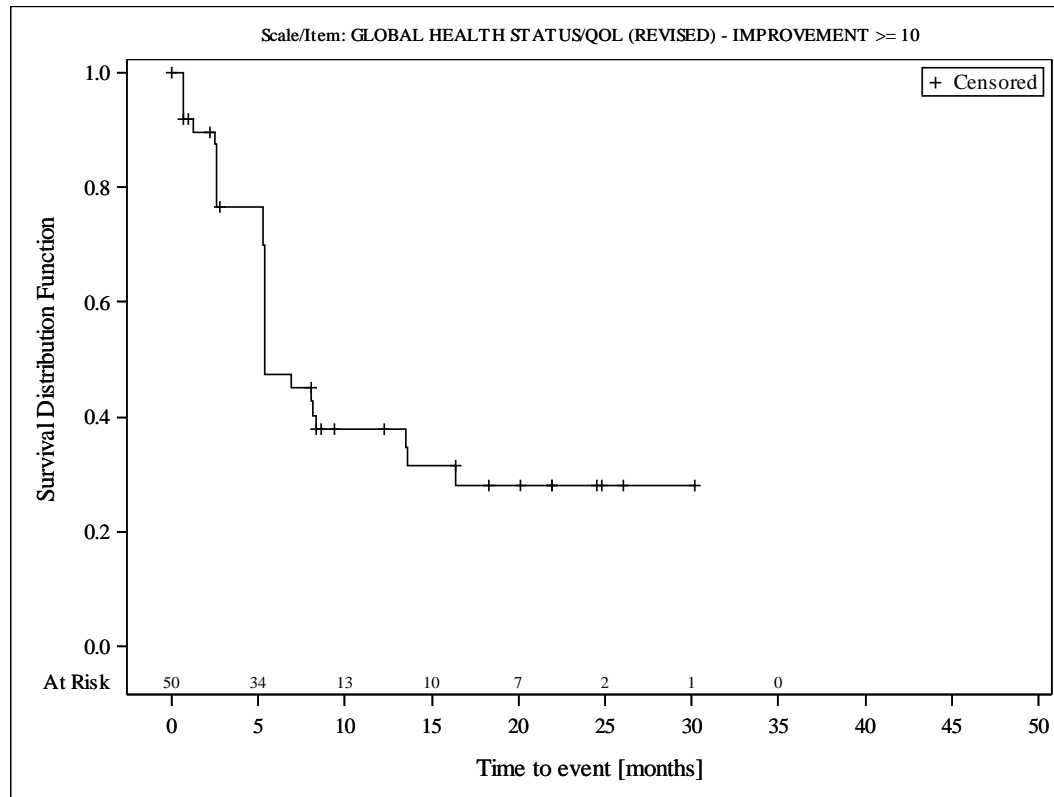


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

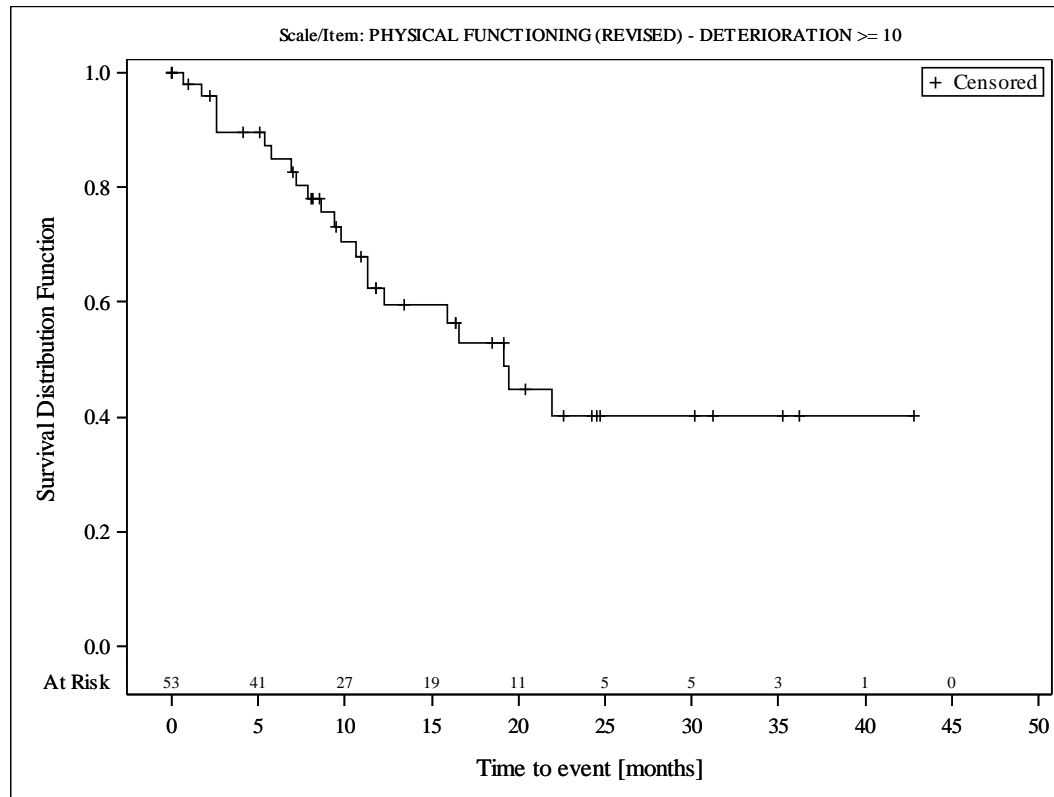


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

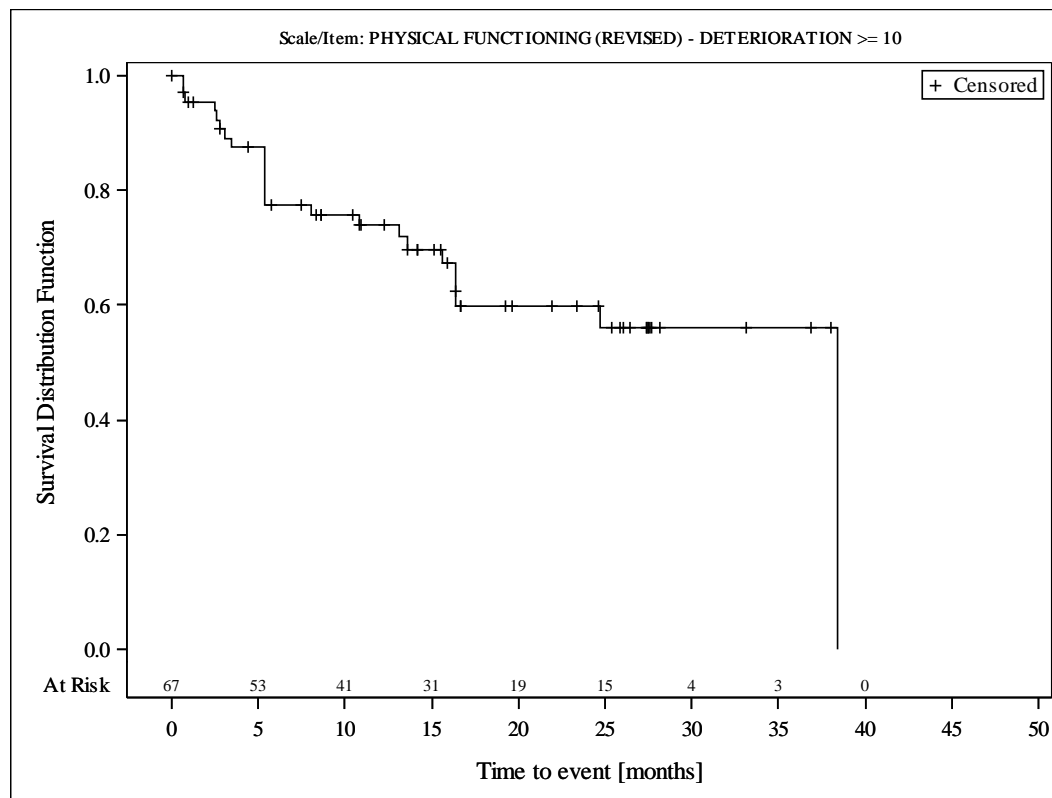


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

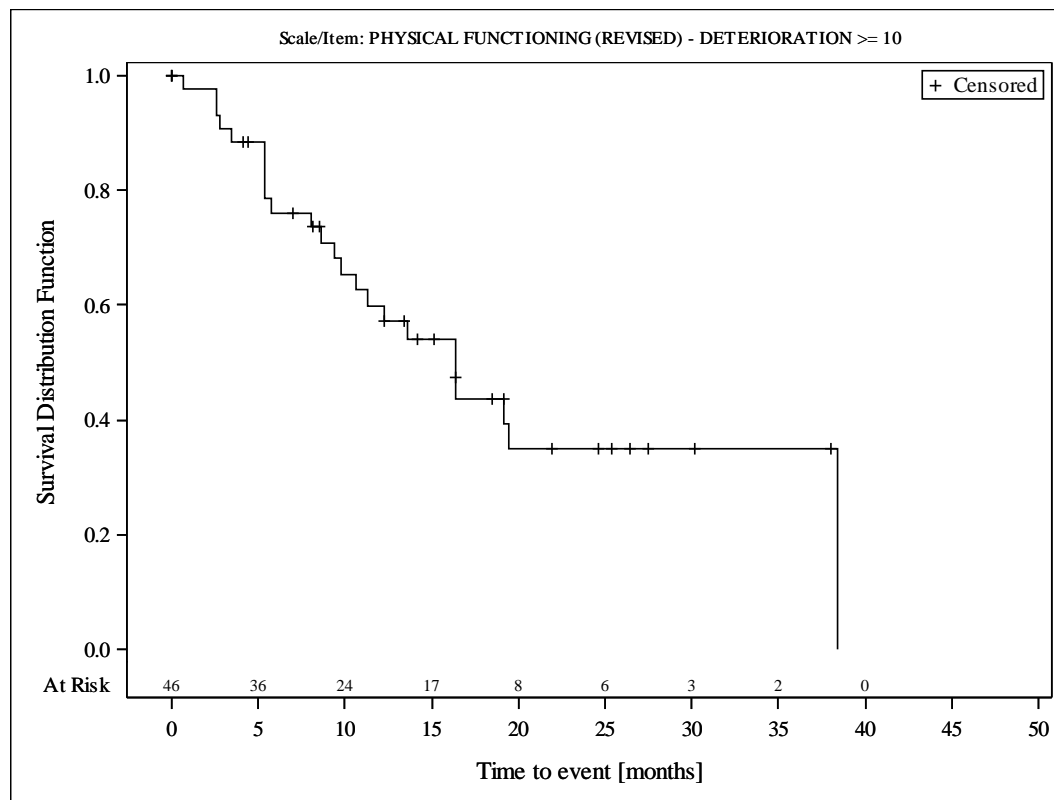


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

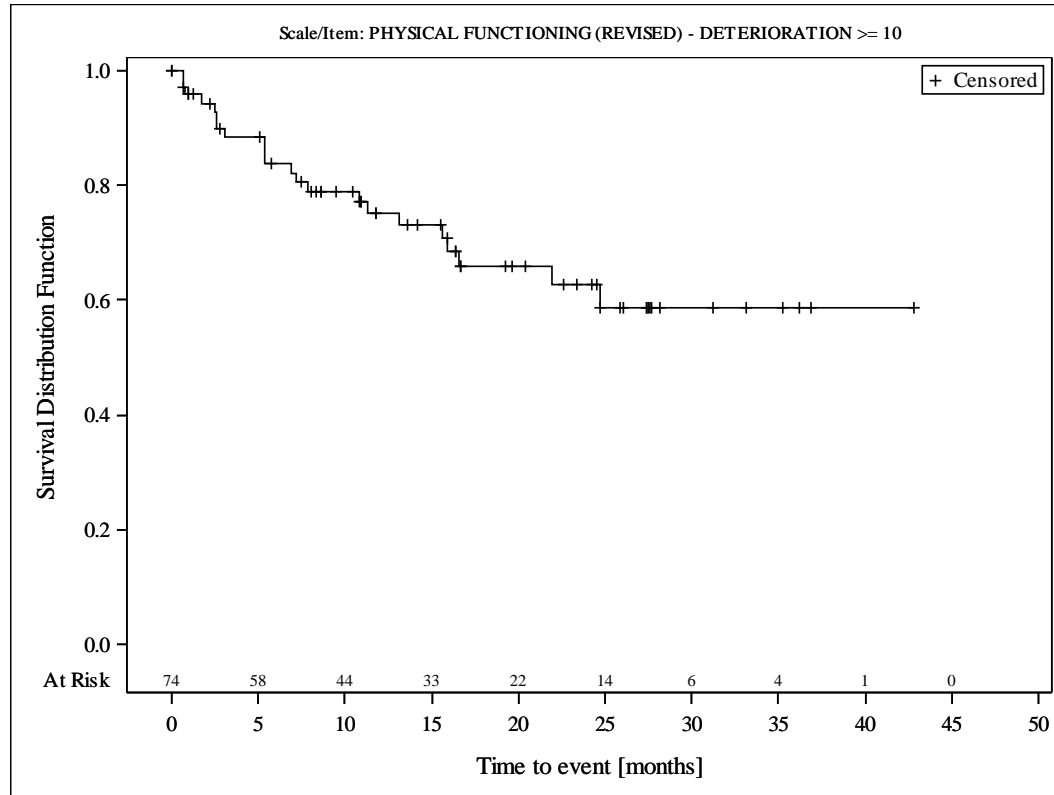


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

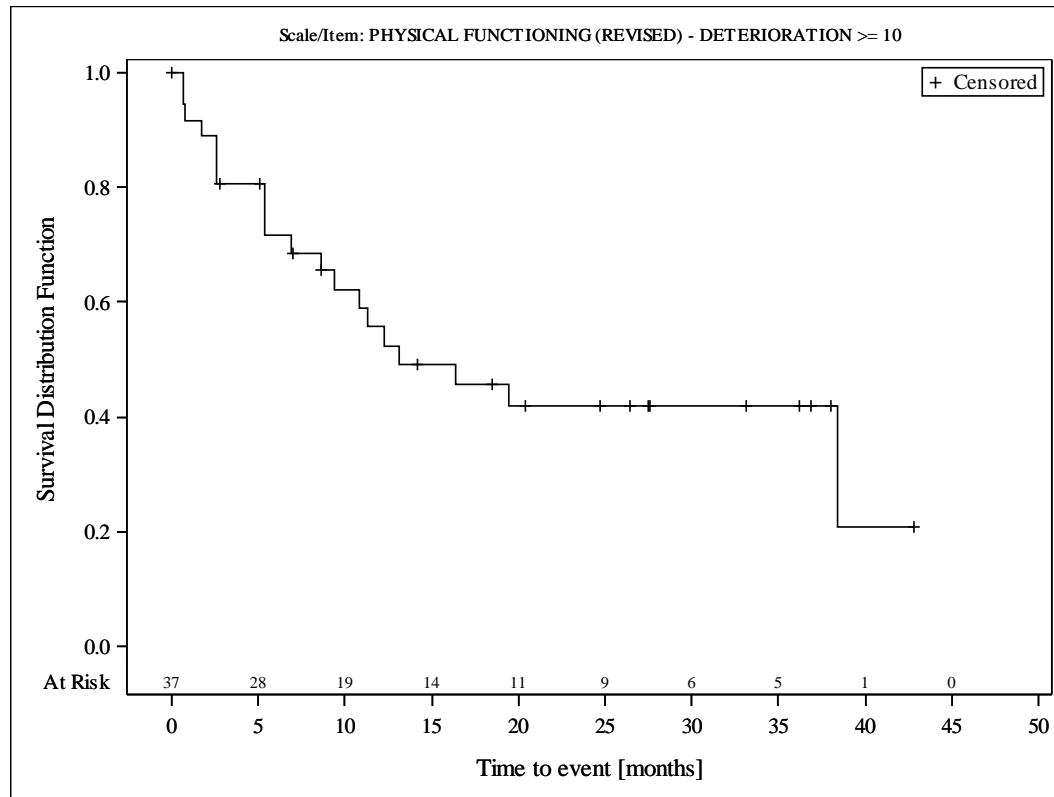


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

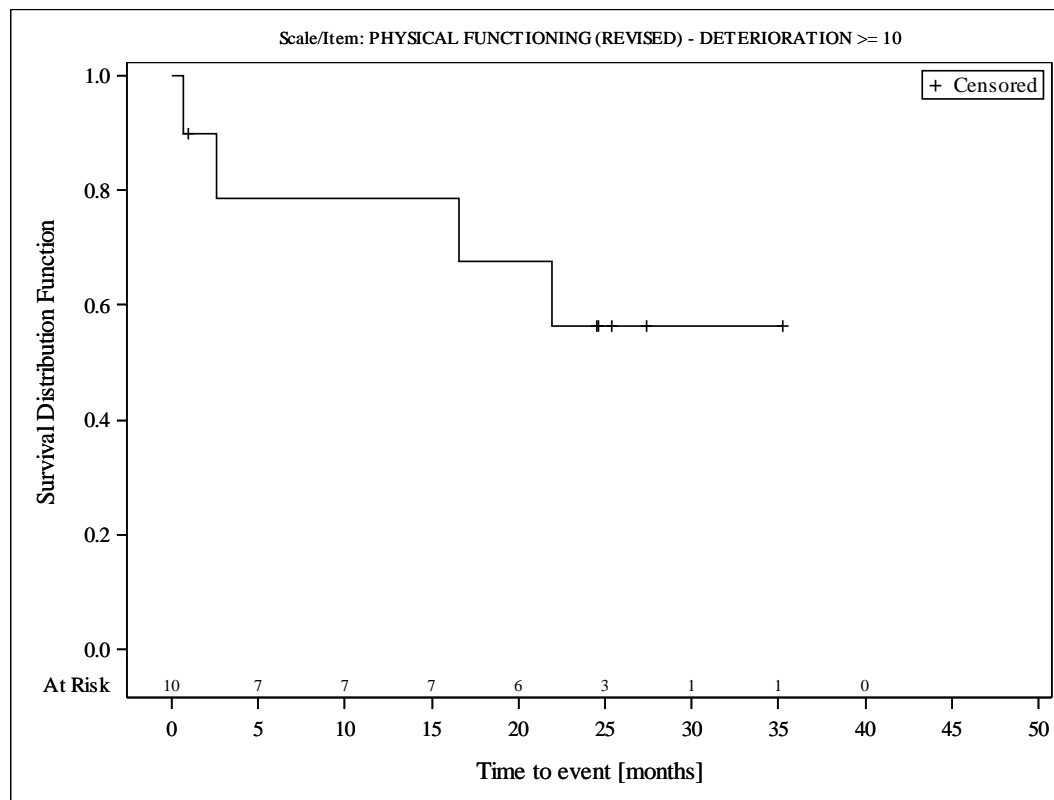


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

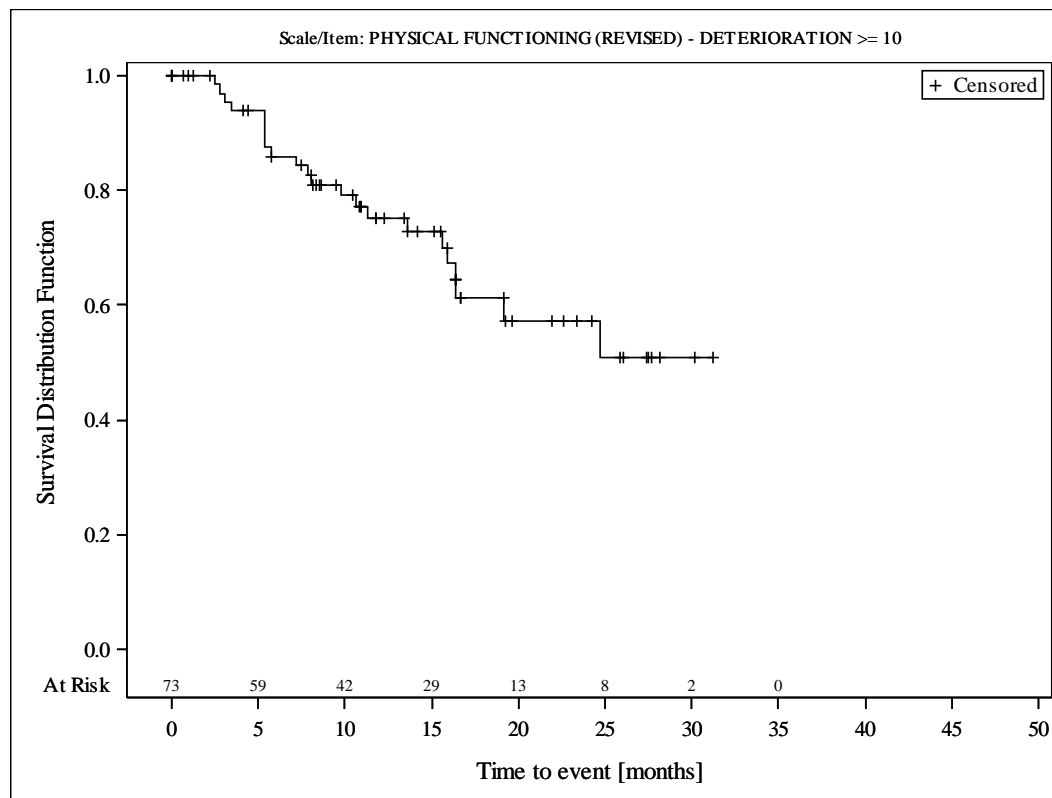


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

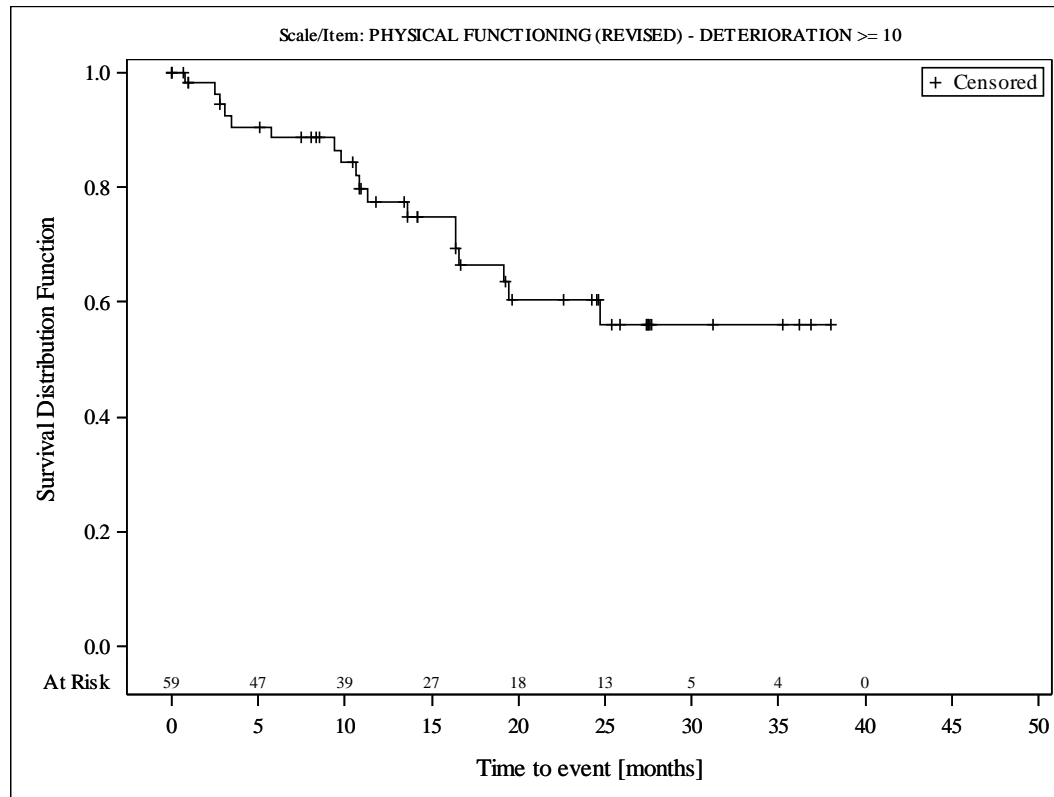


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

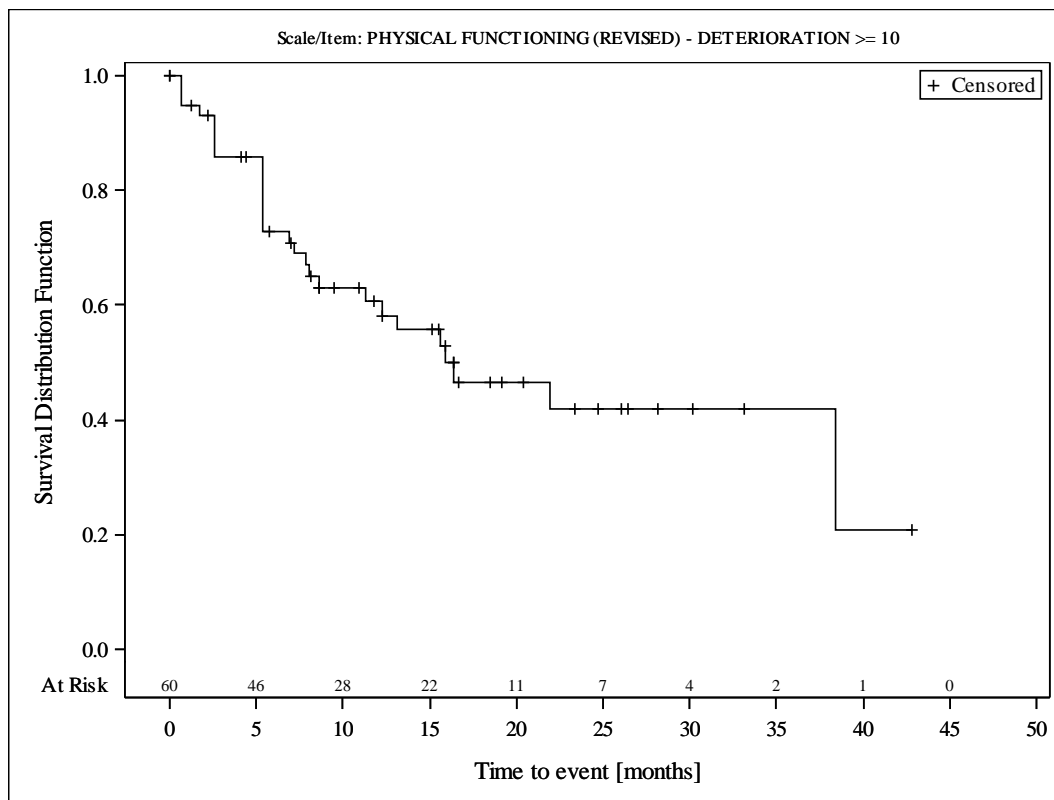


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

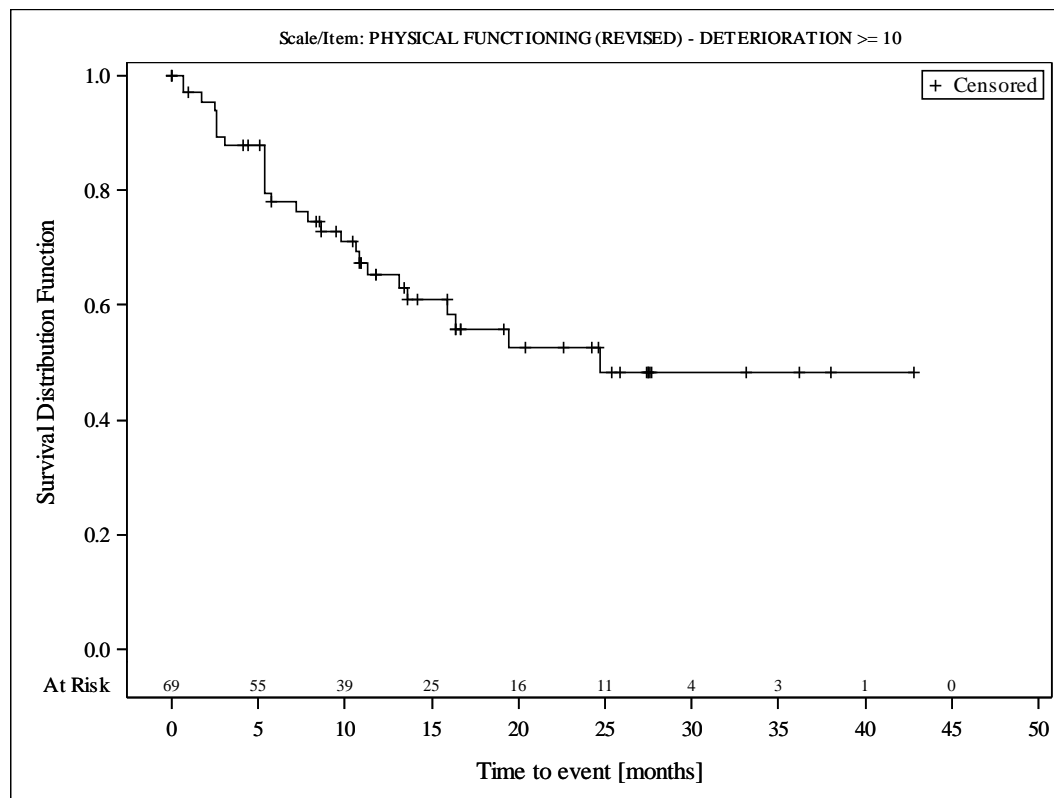


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

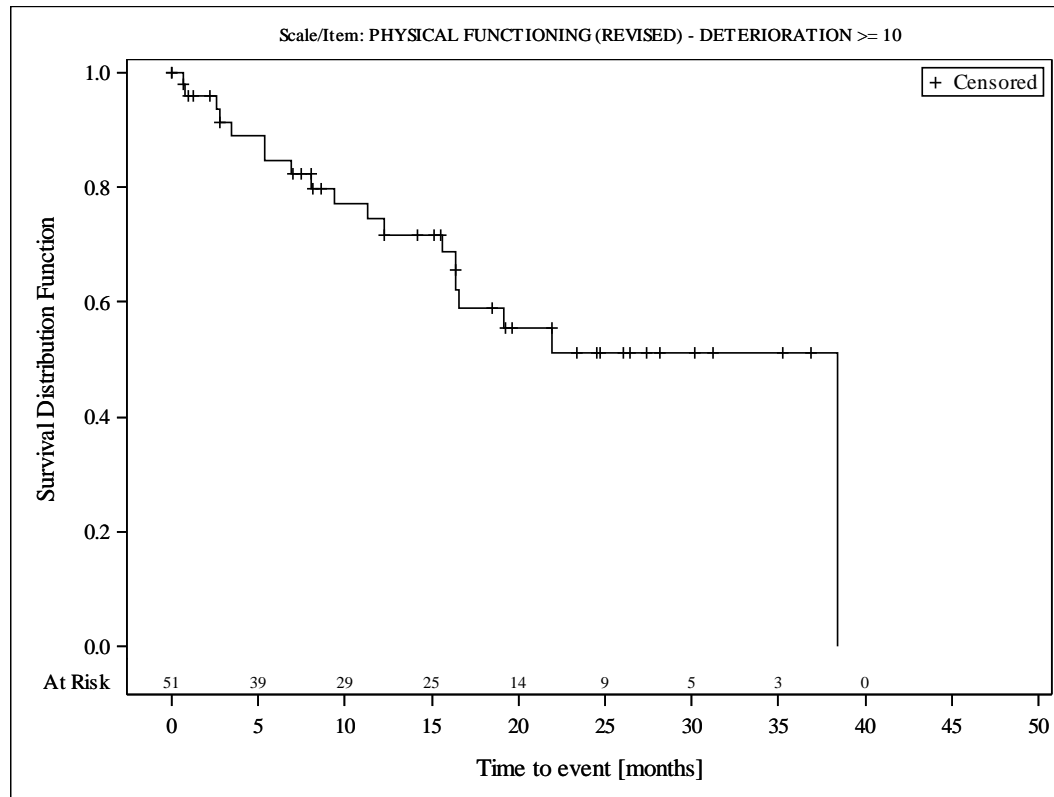


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

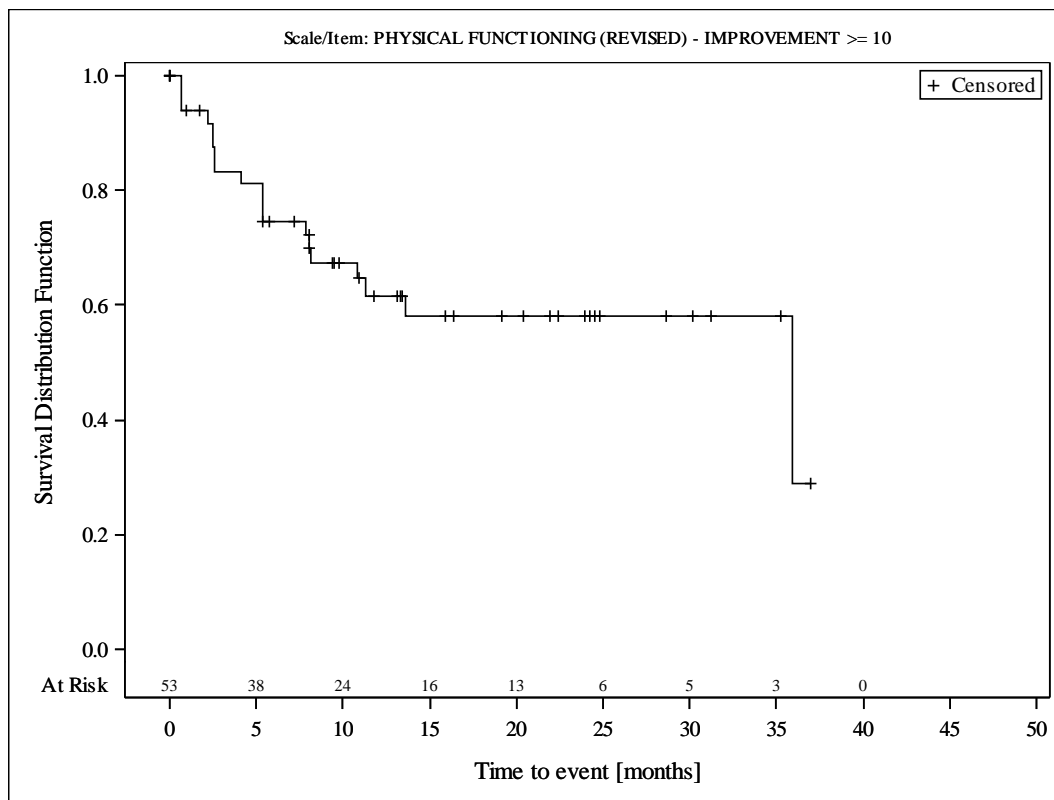


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

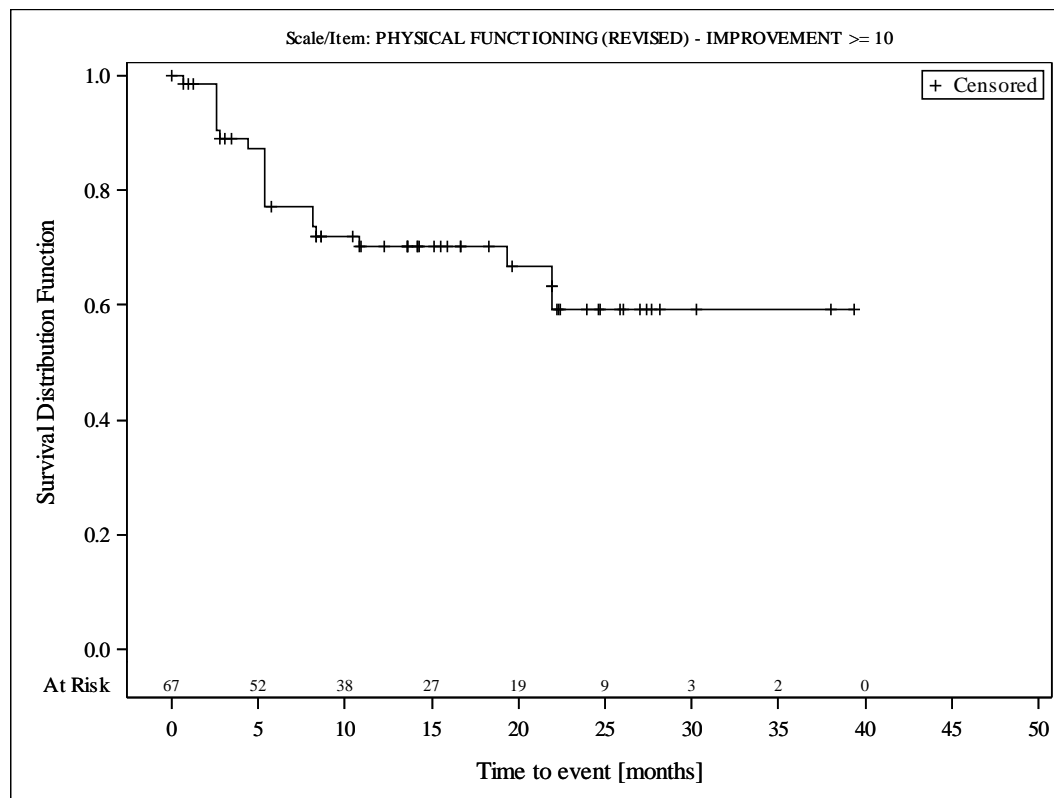


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

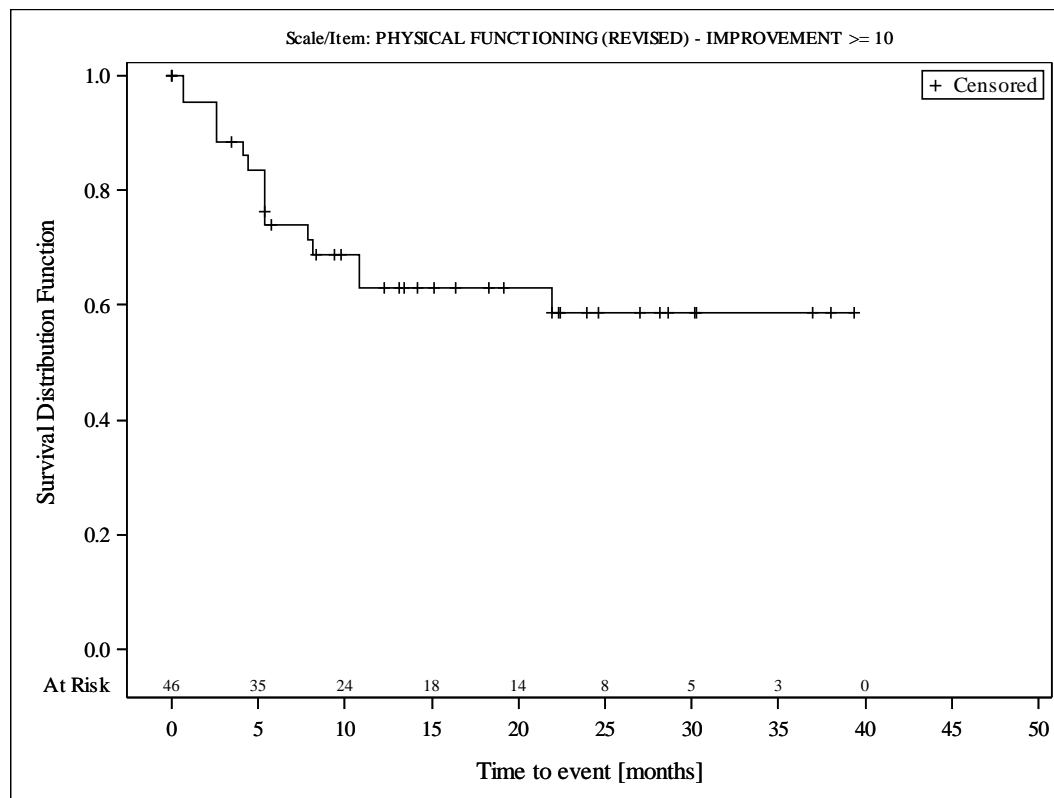


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

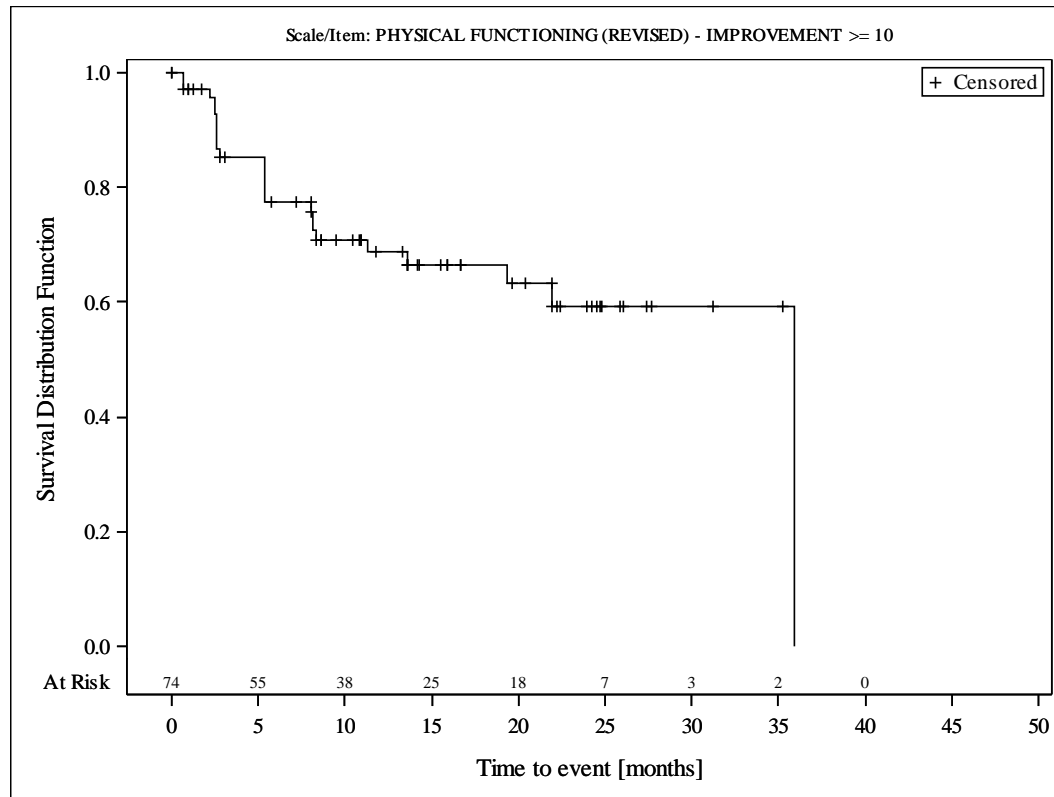


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

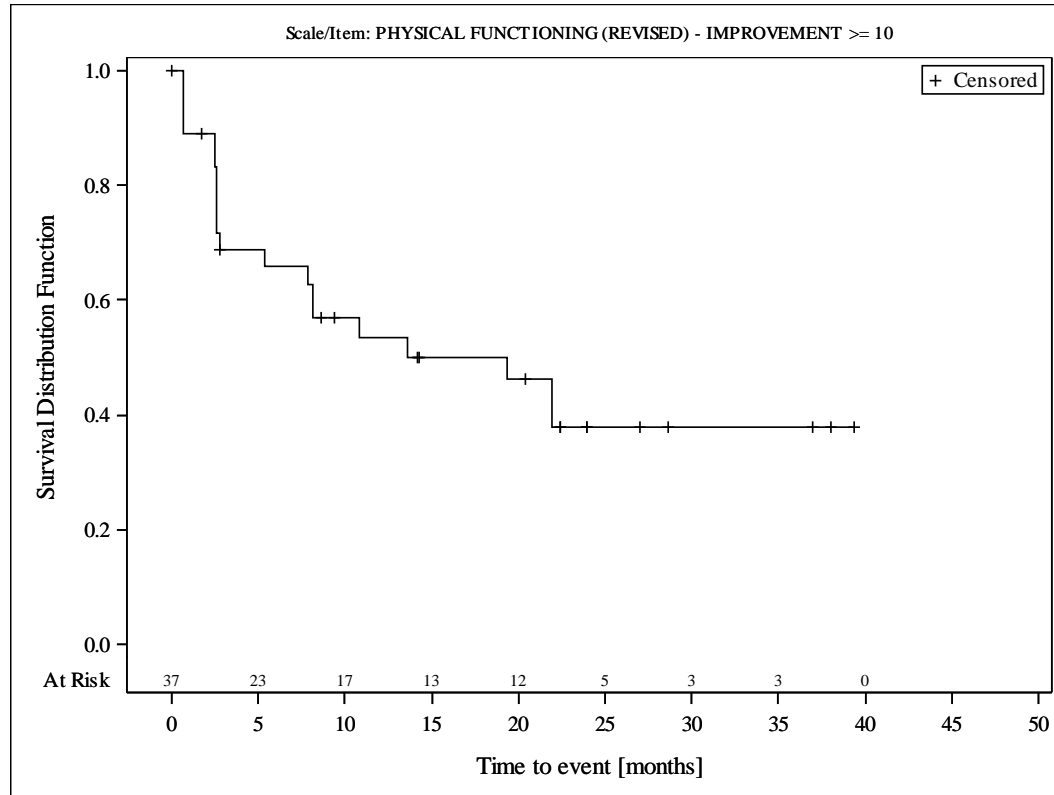


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

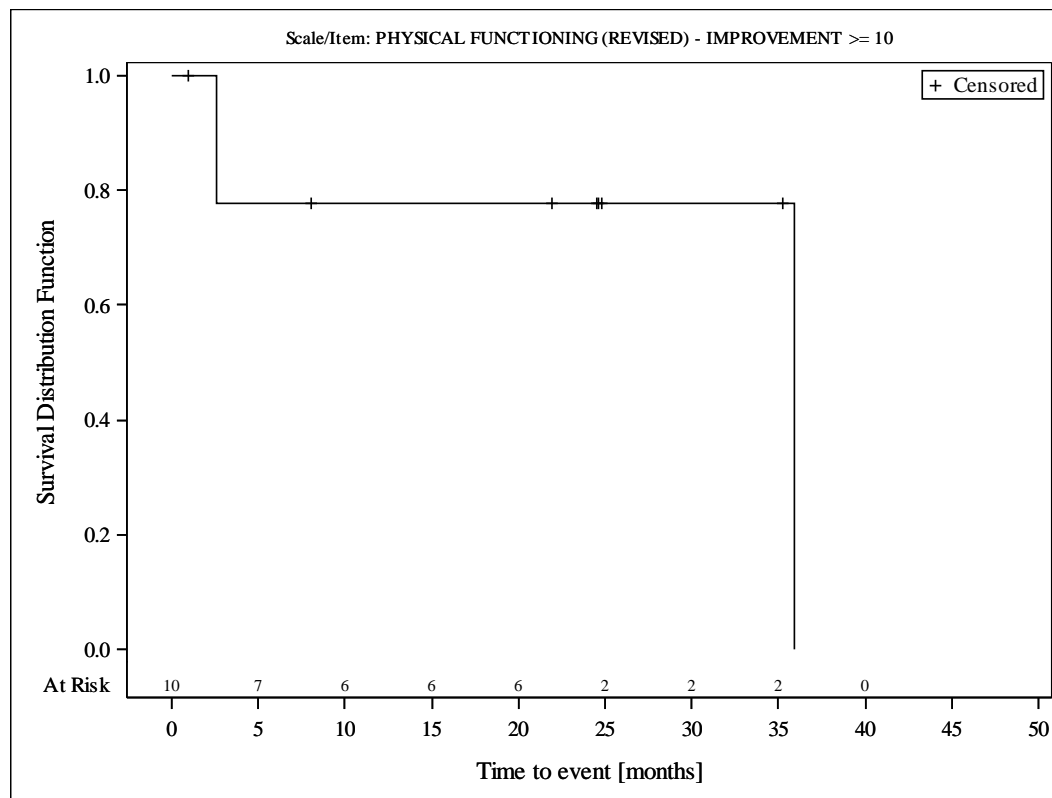


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

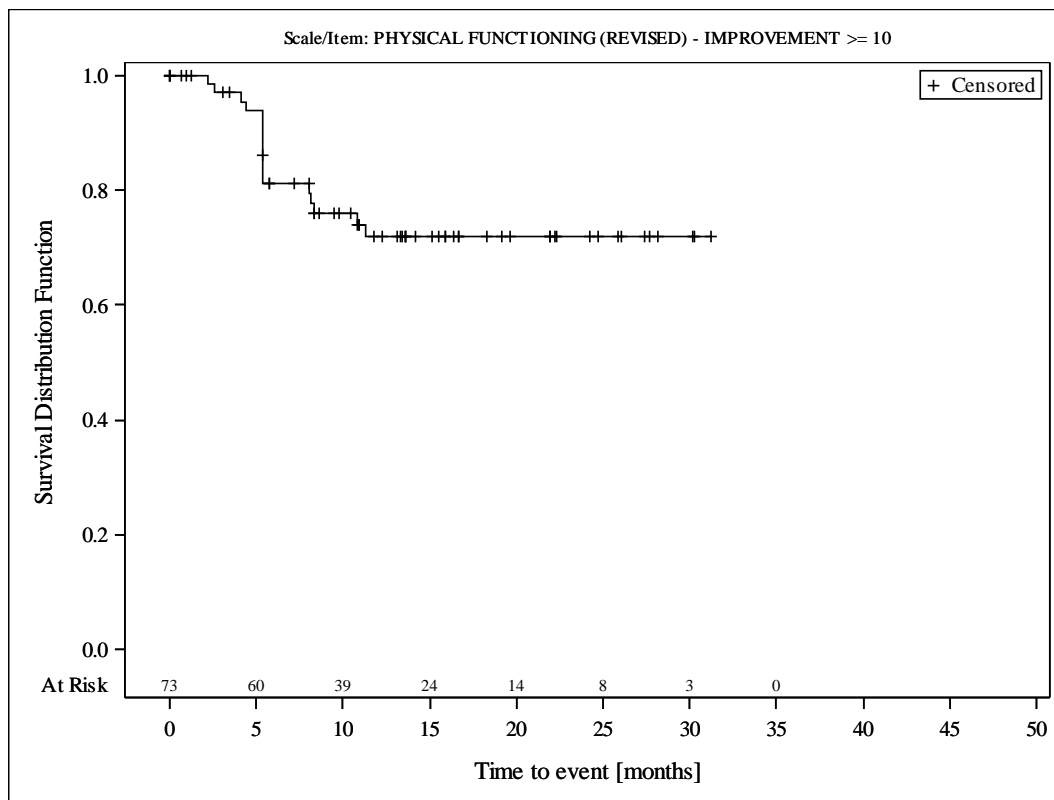


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

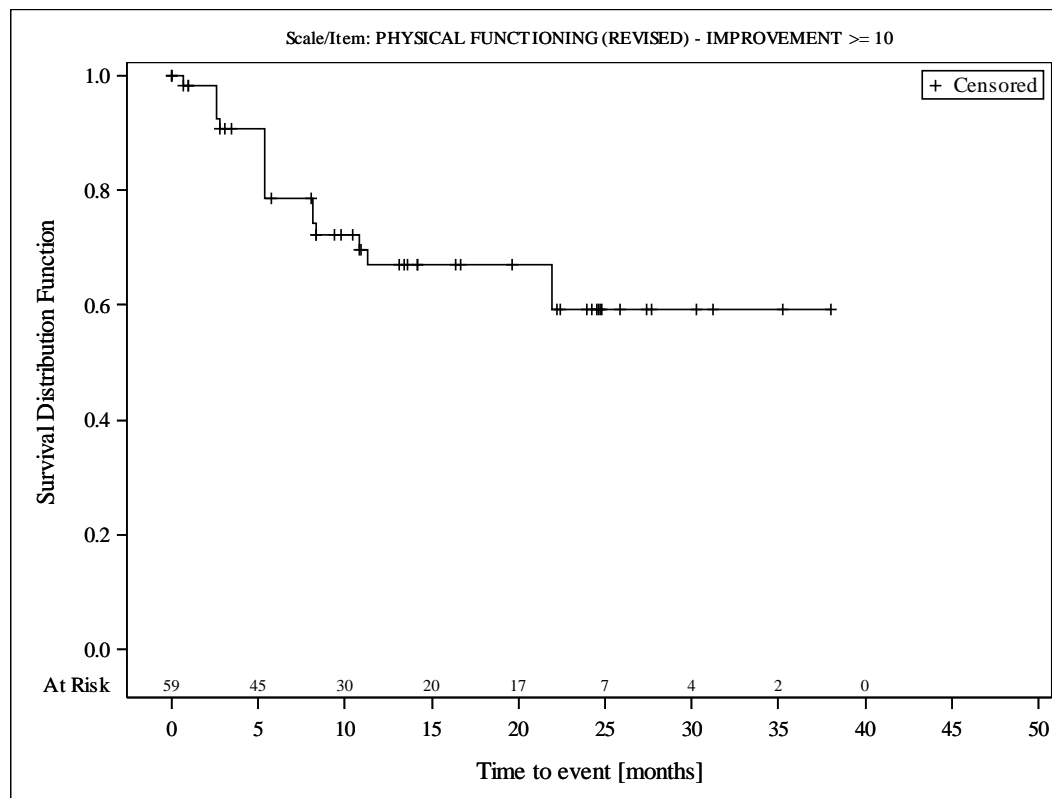


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

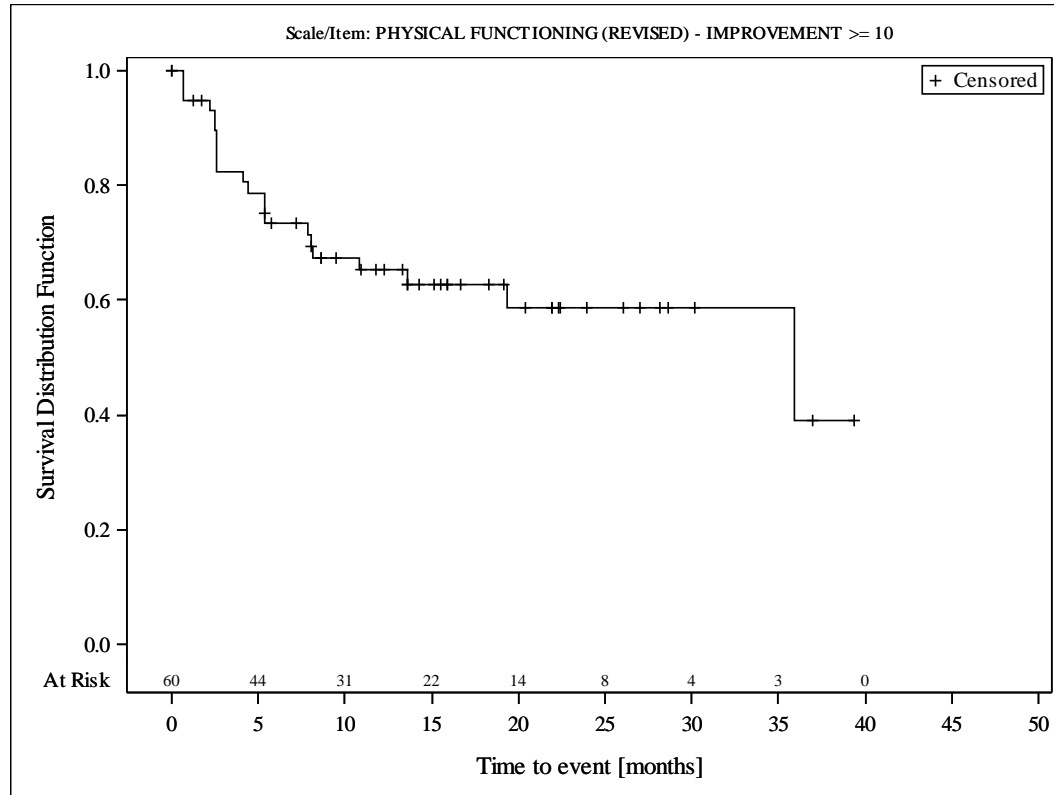


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

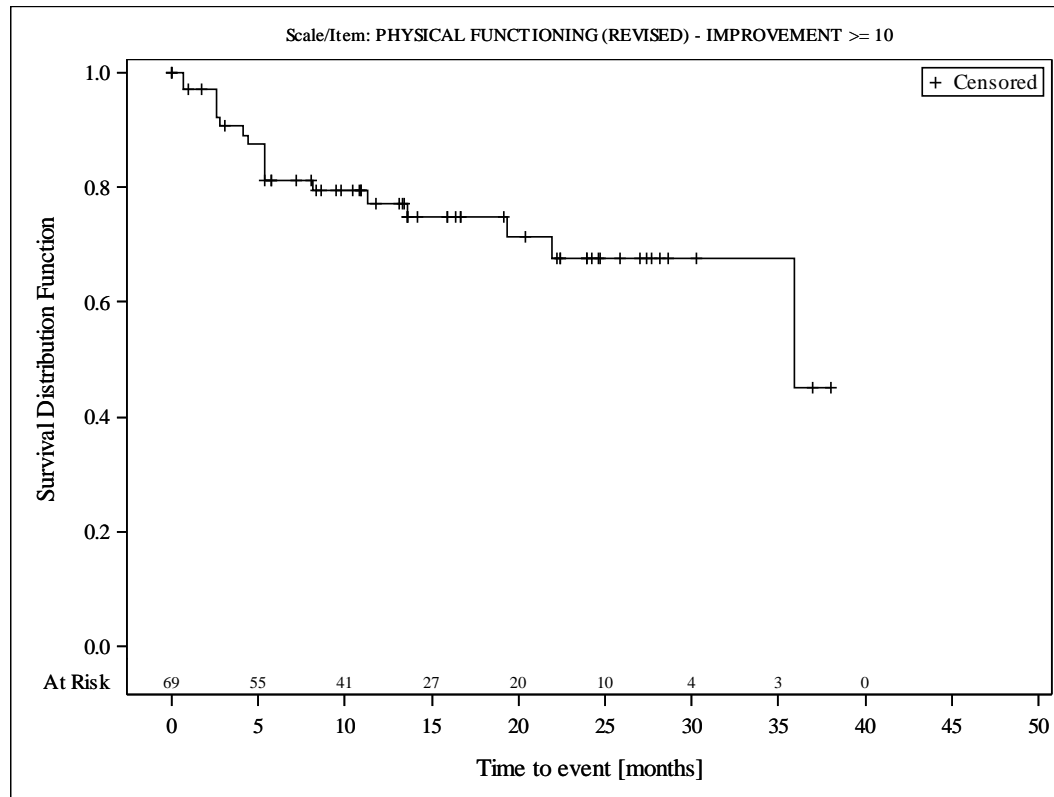


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

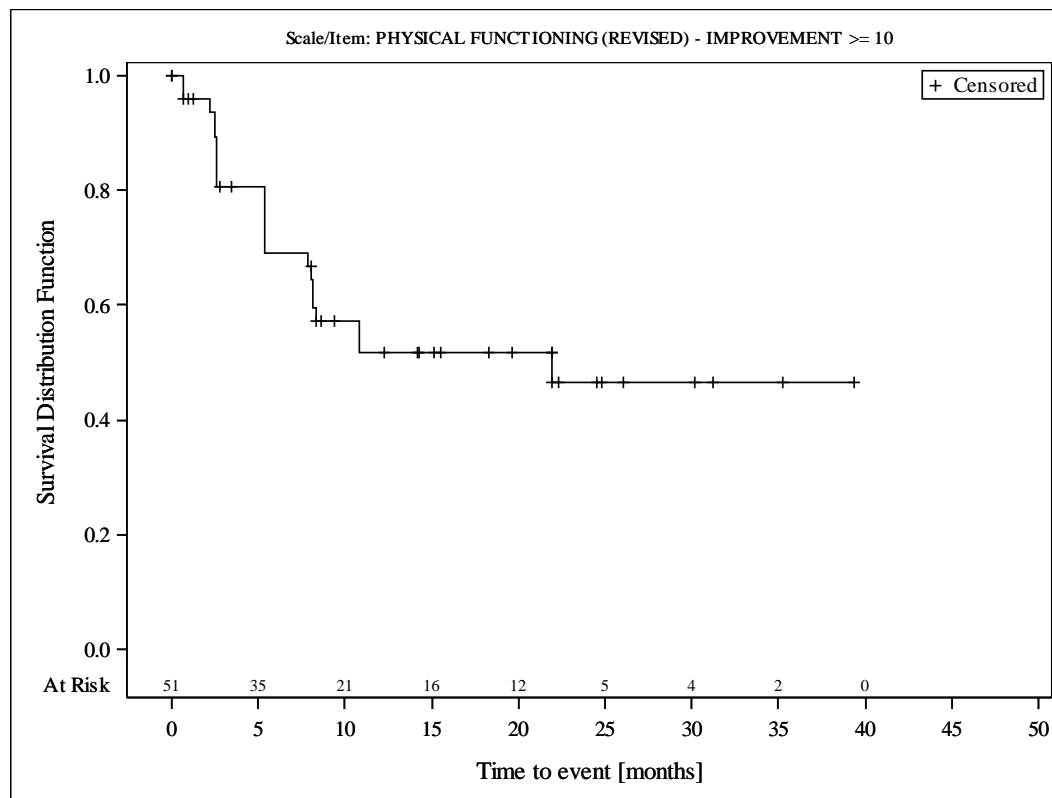


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

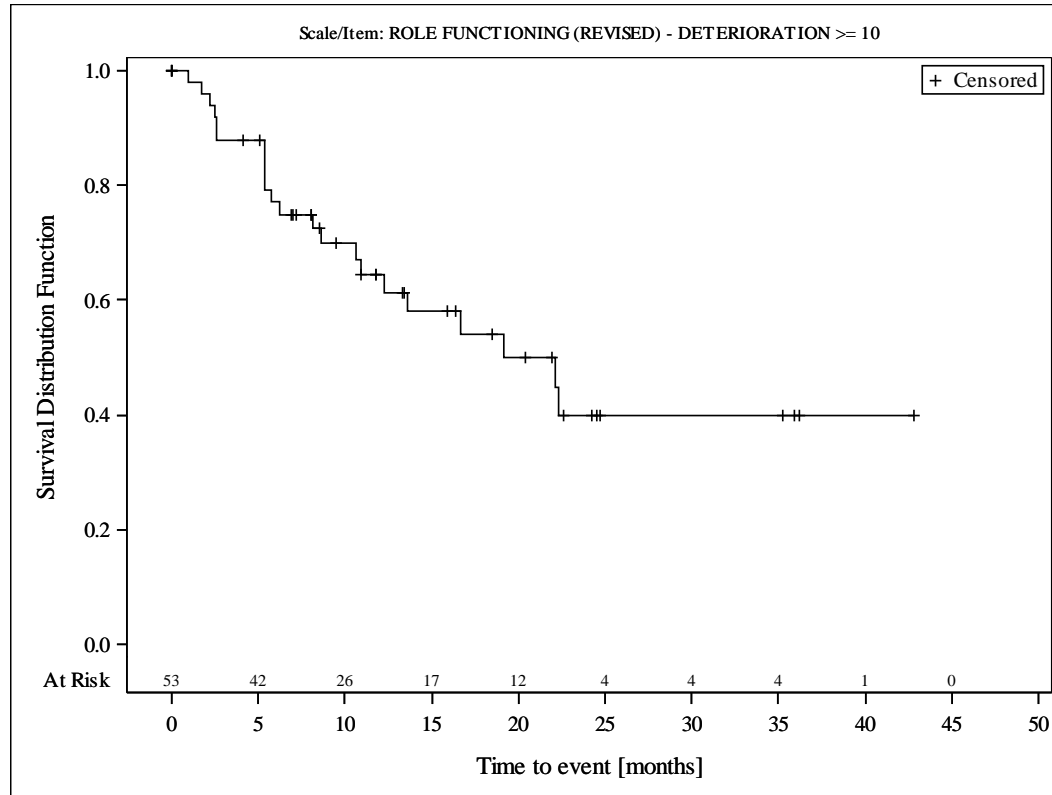


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

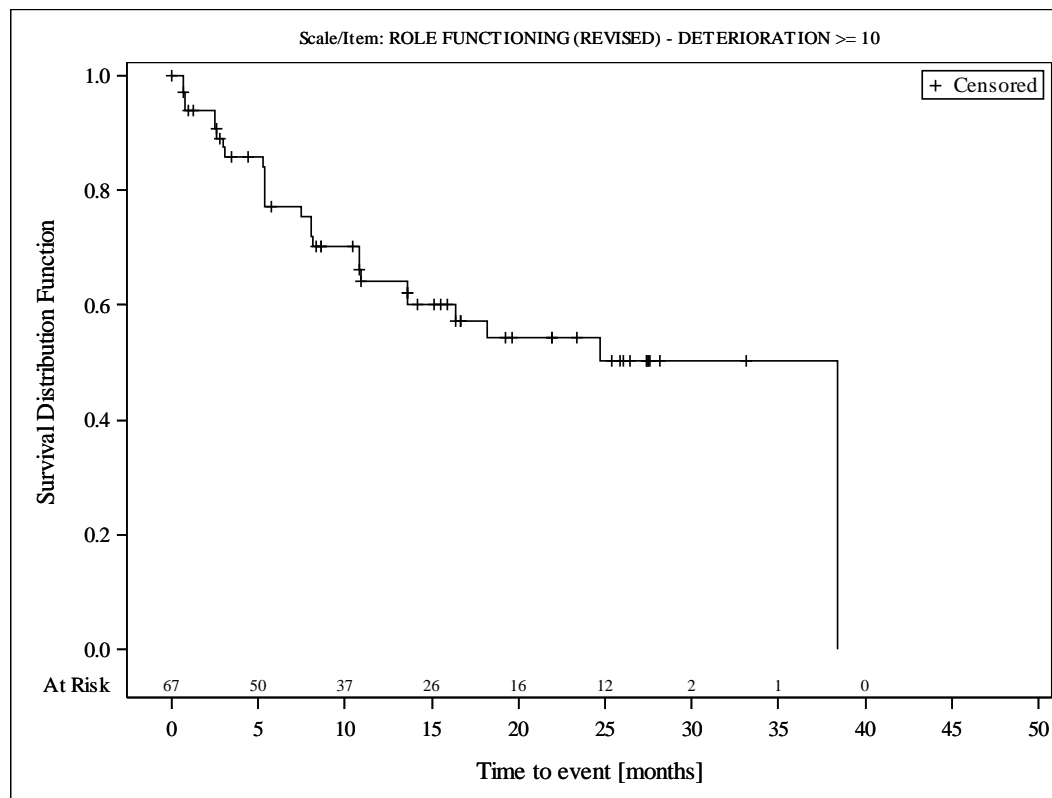


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

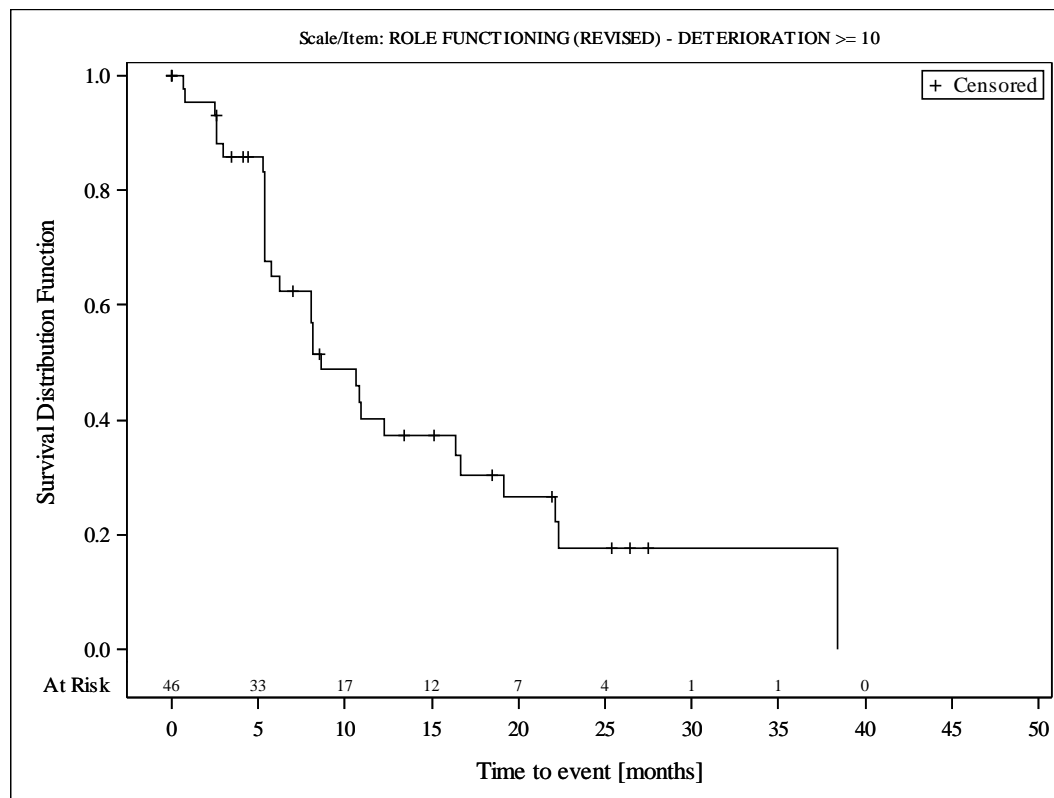


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

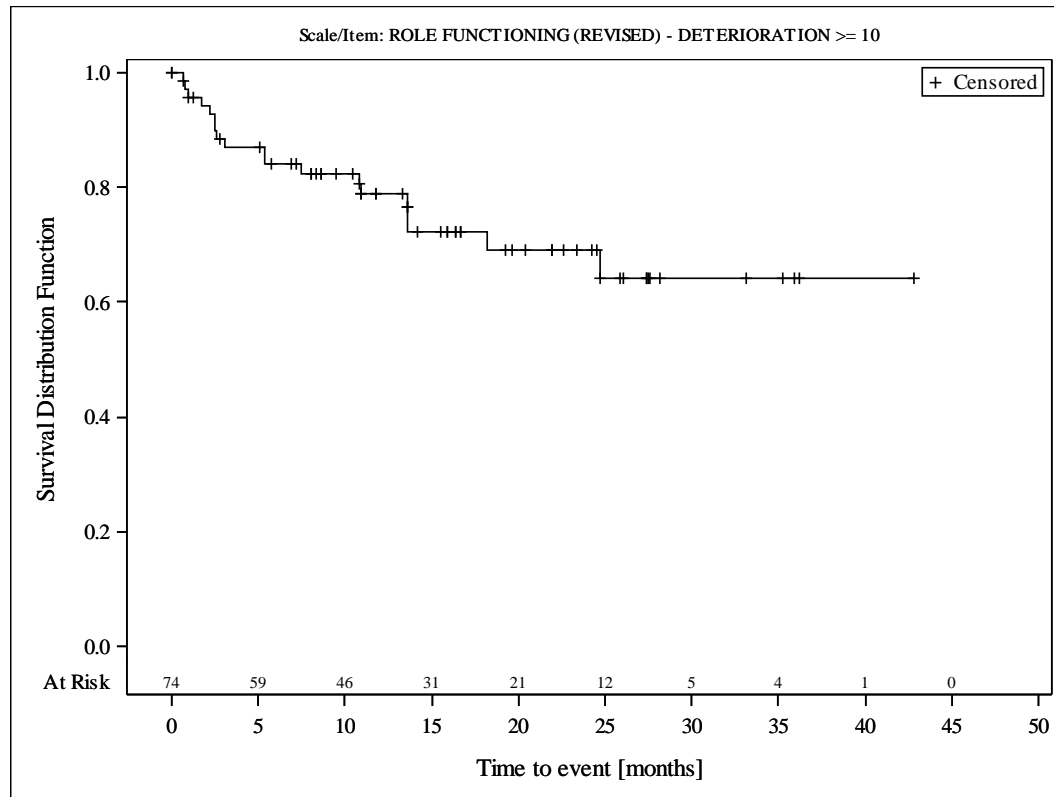


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

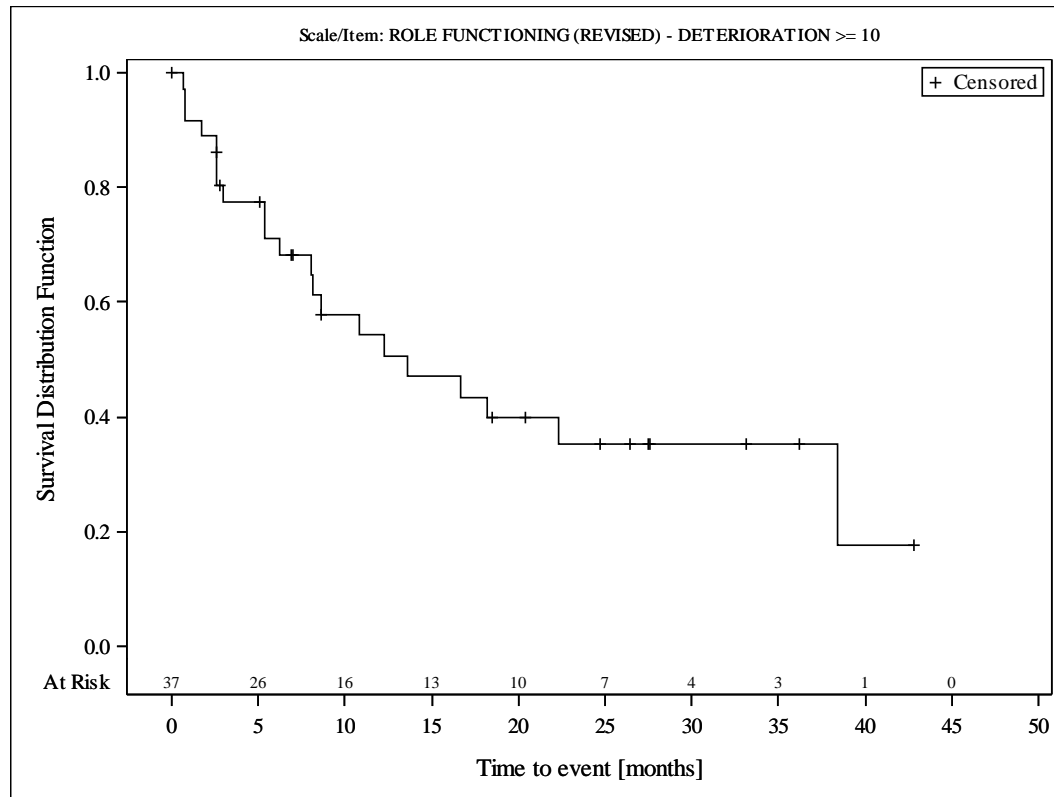


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

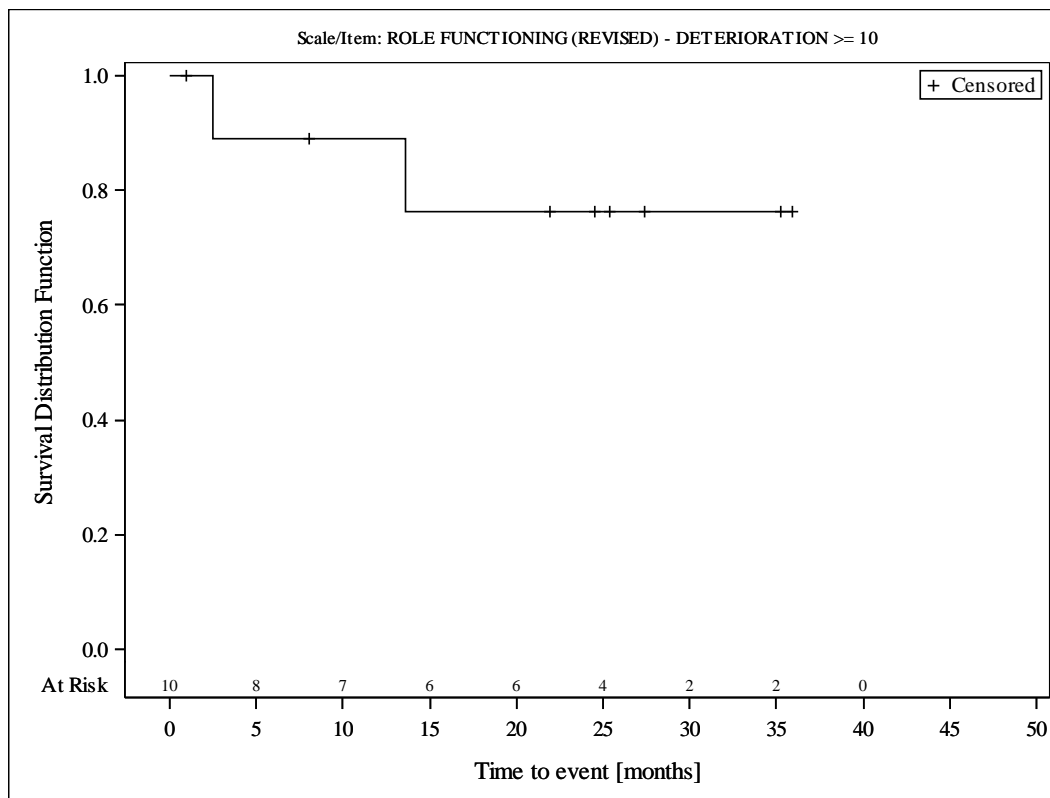


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

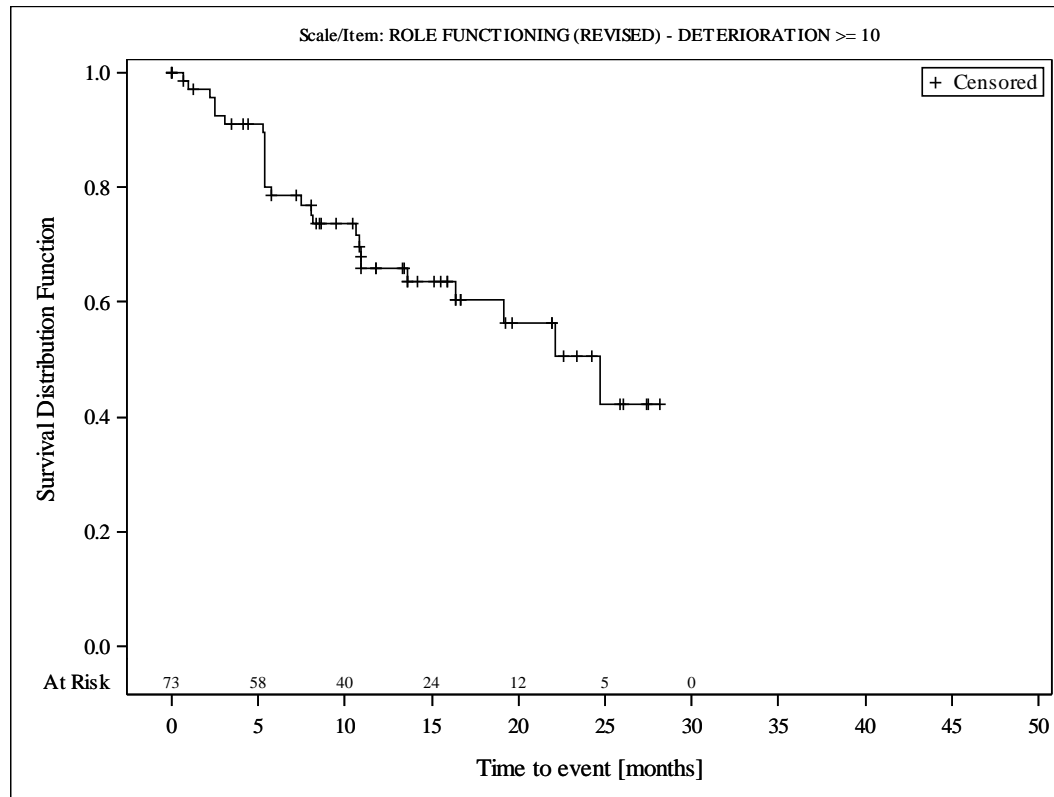


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

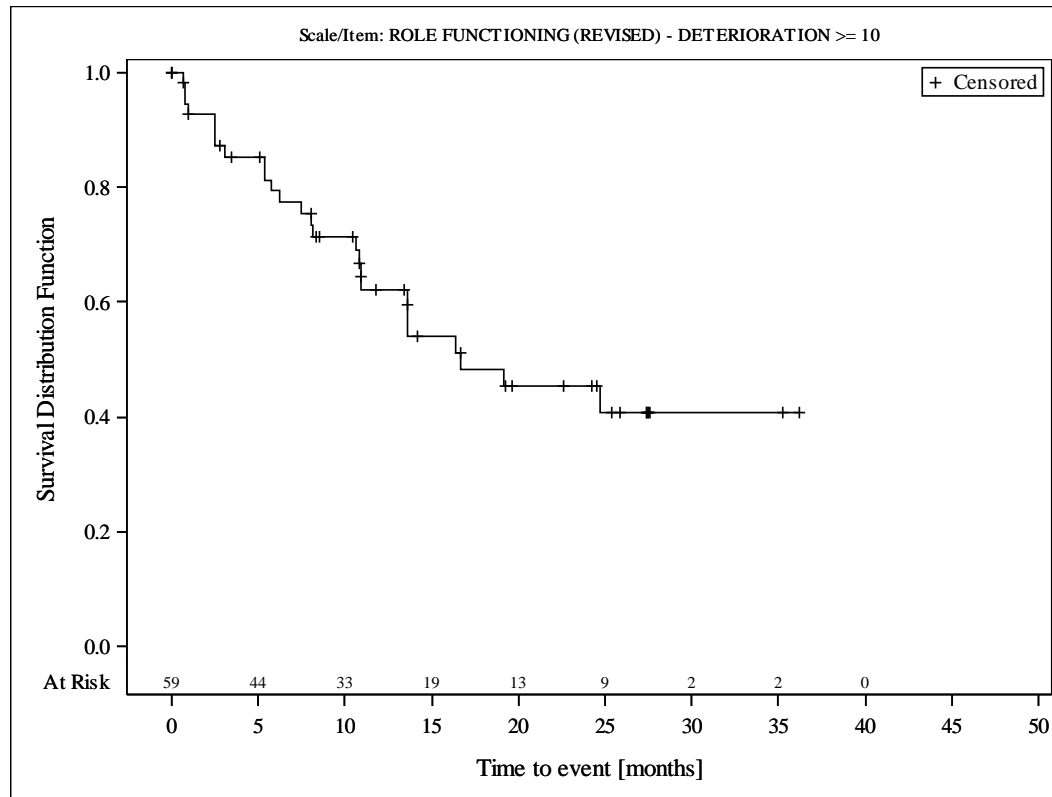


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

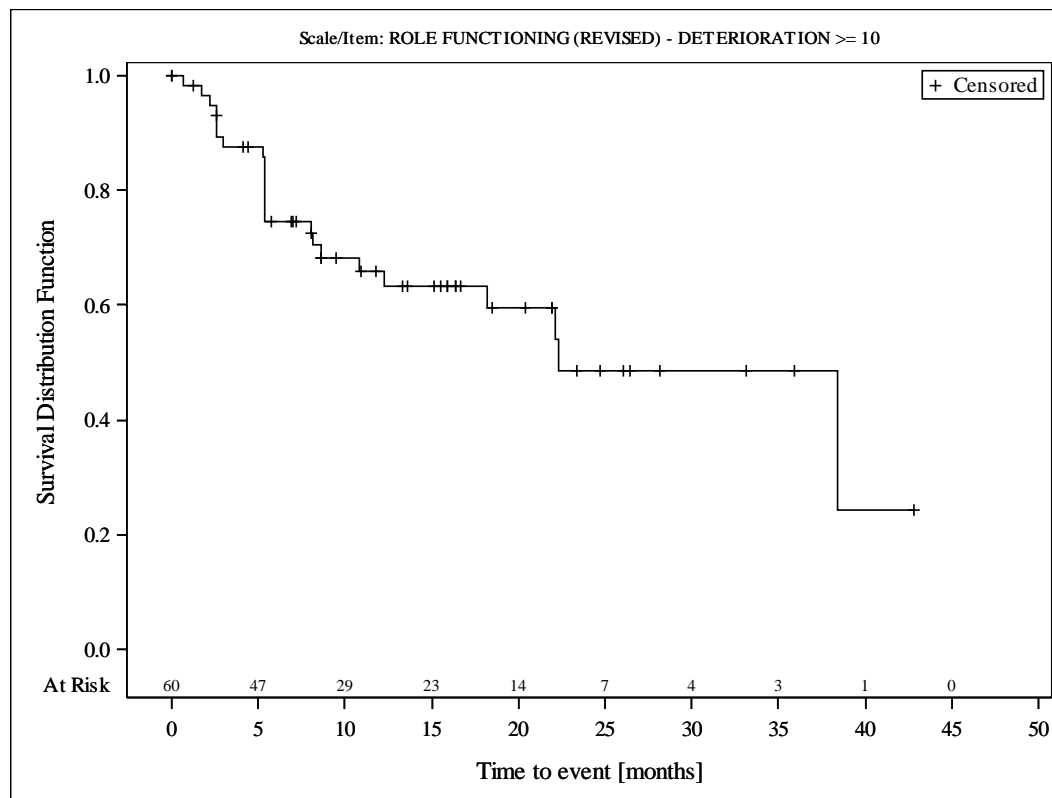


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes \geq 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

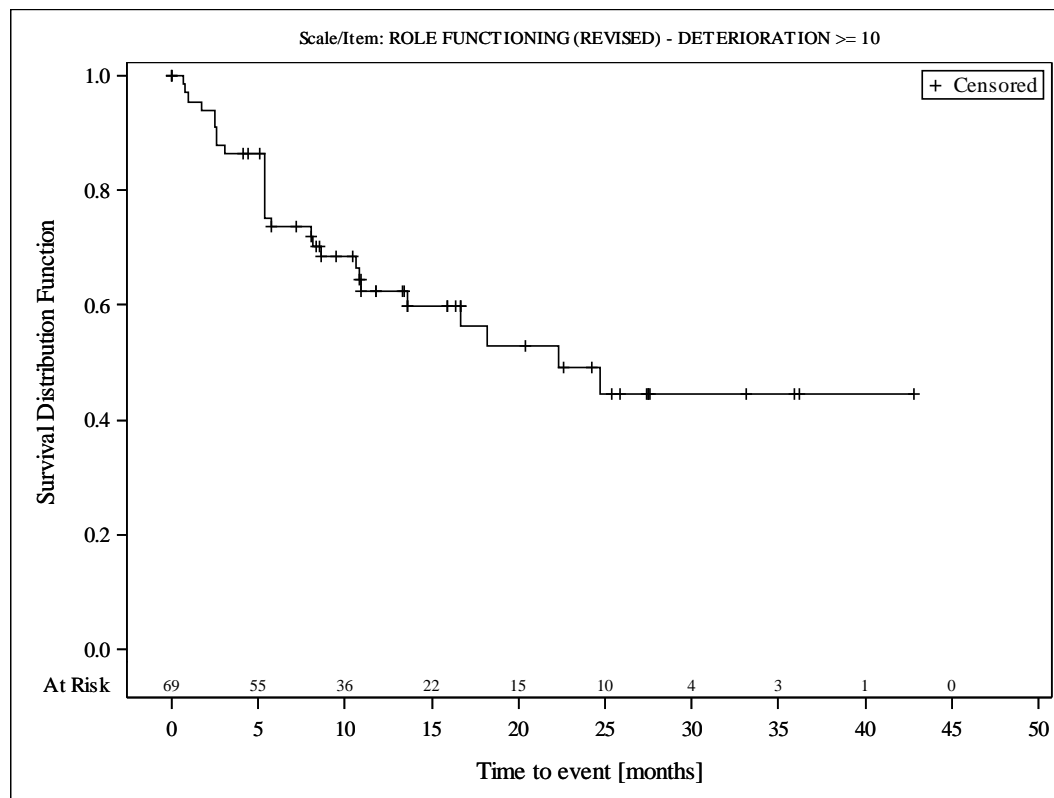


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

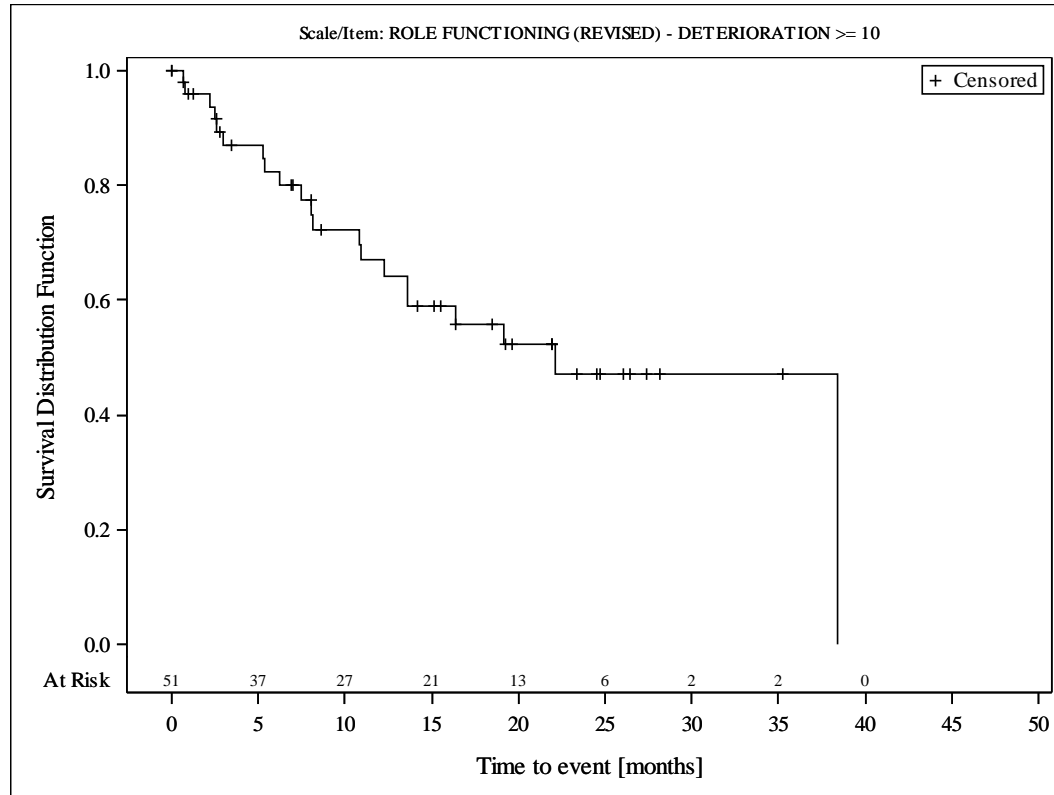


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

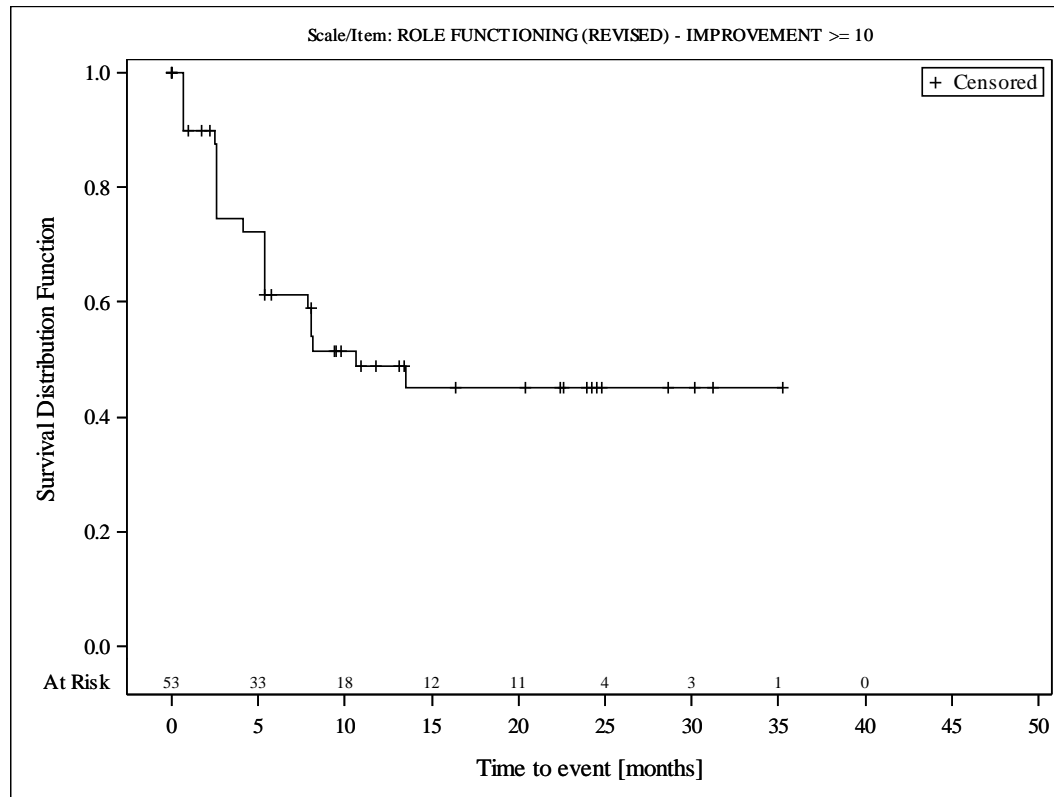


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

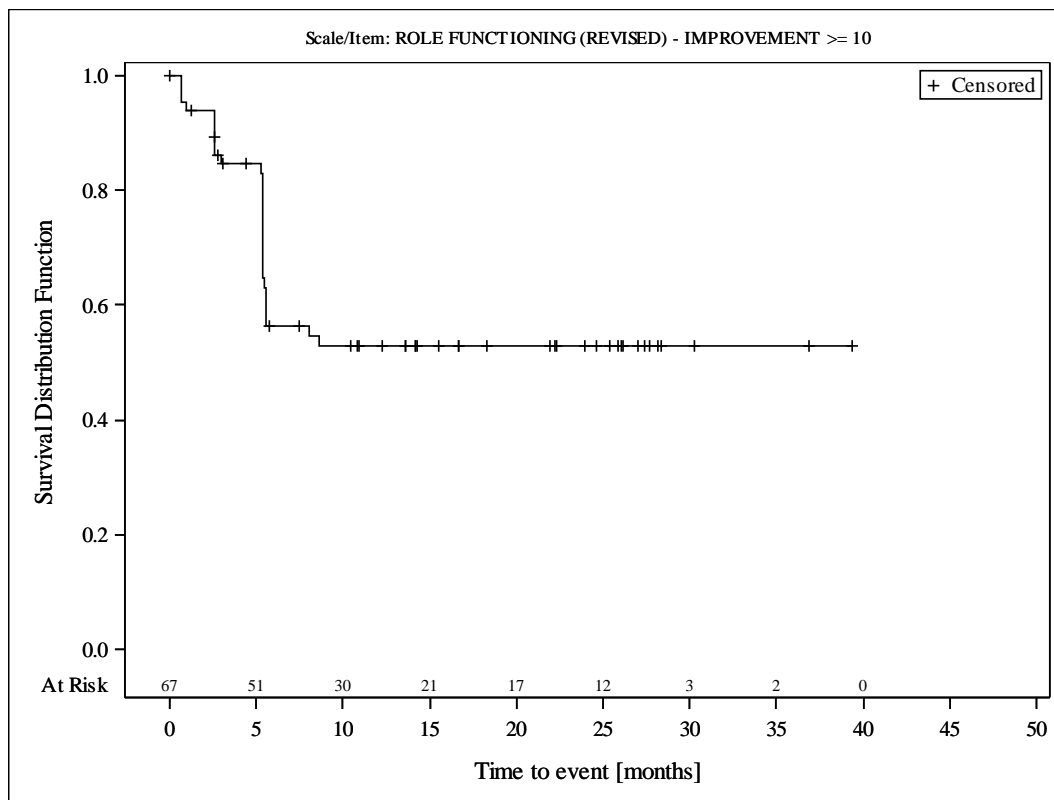


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

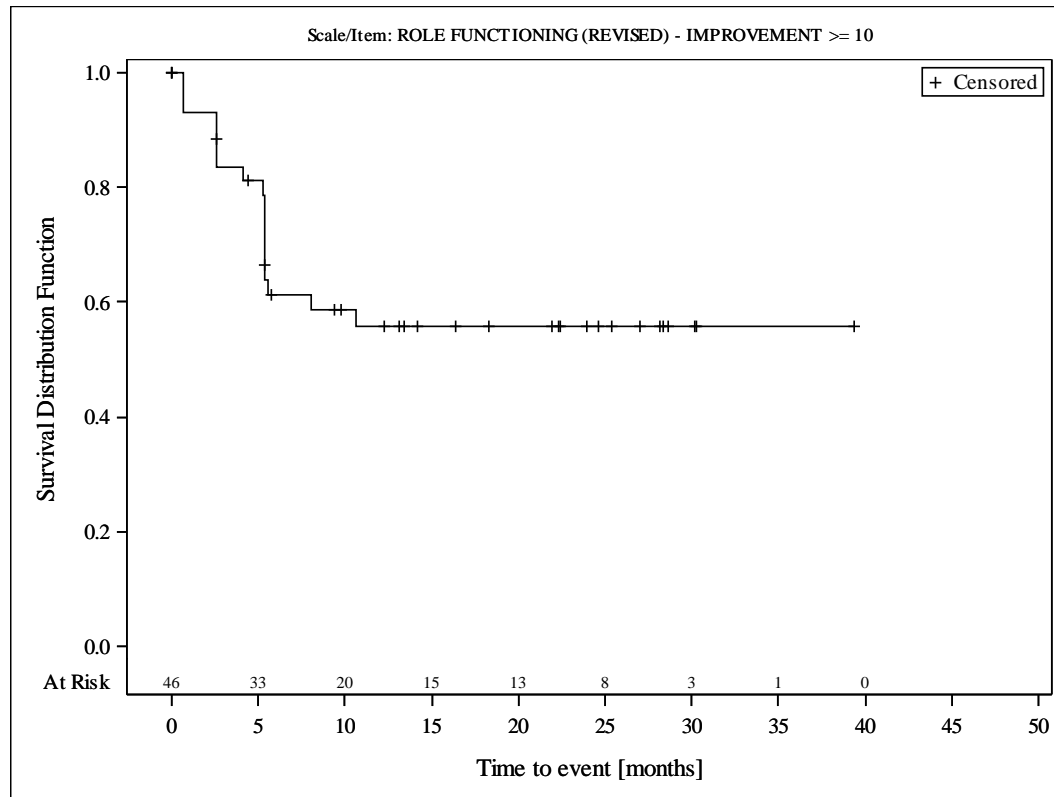


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

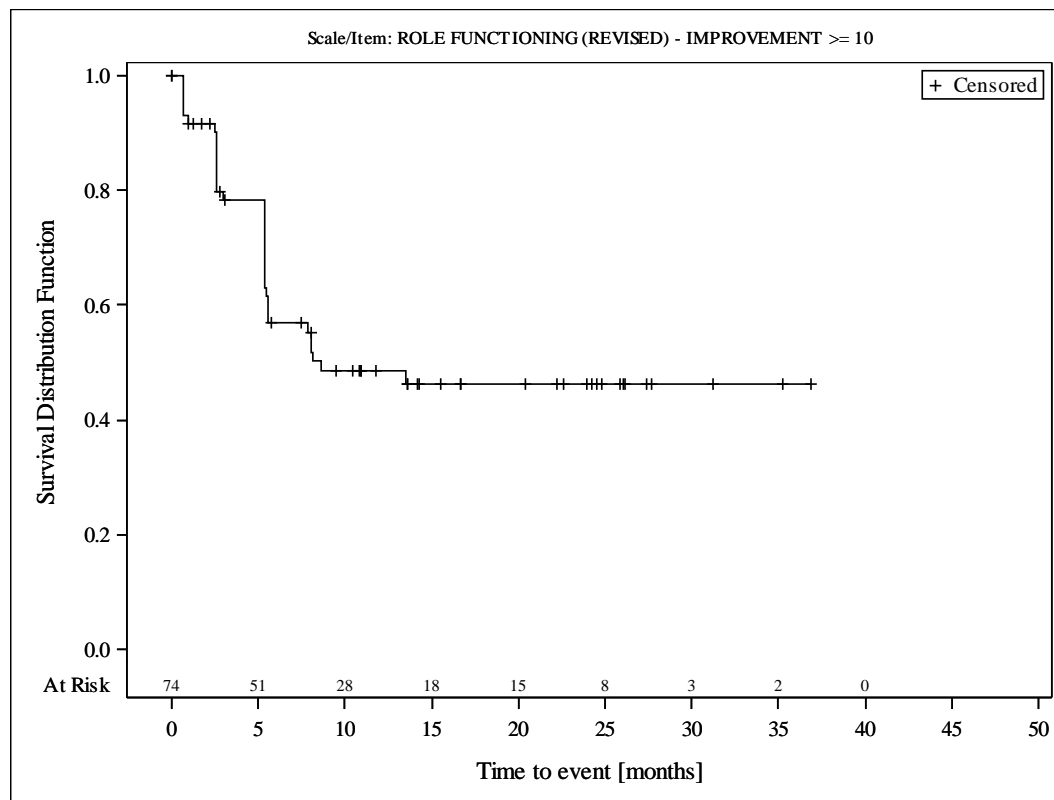


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

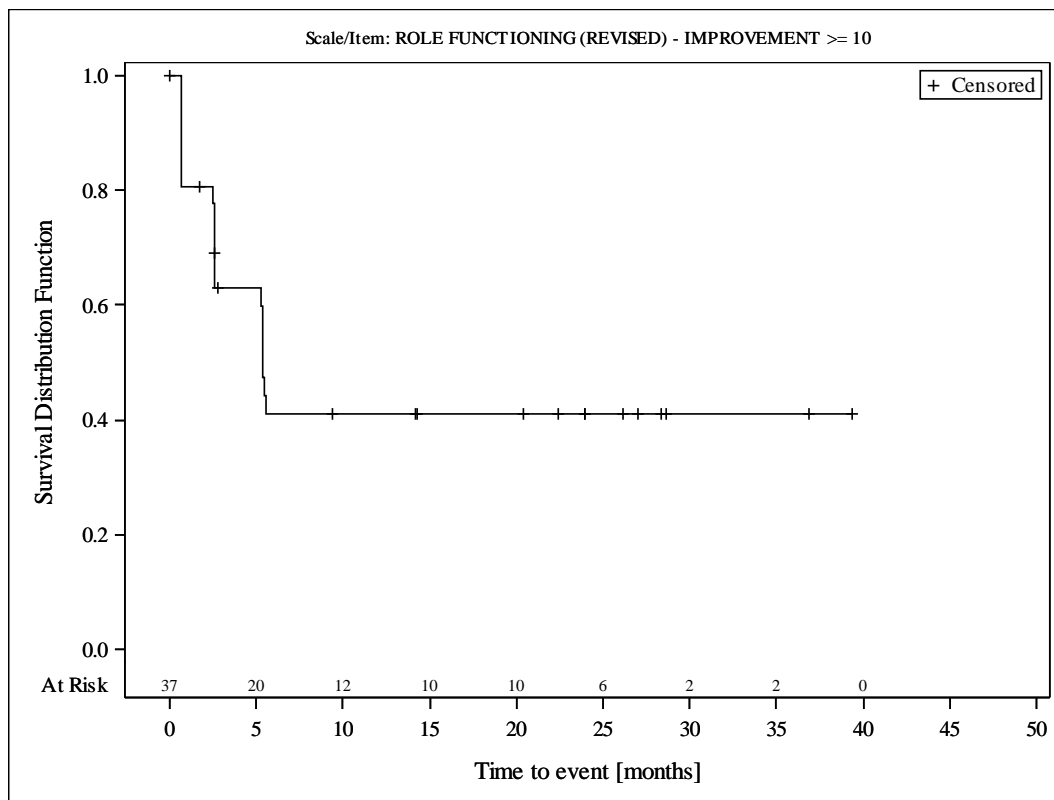


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

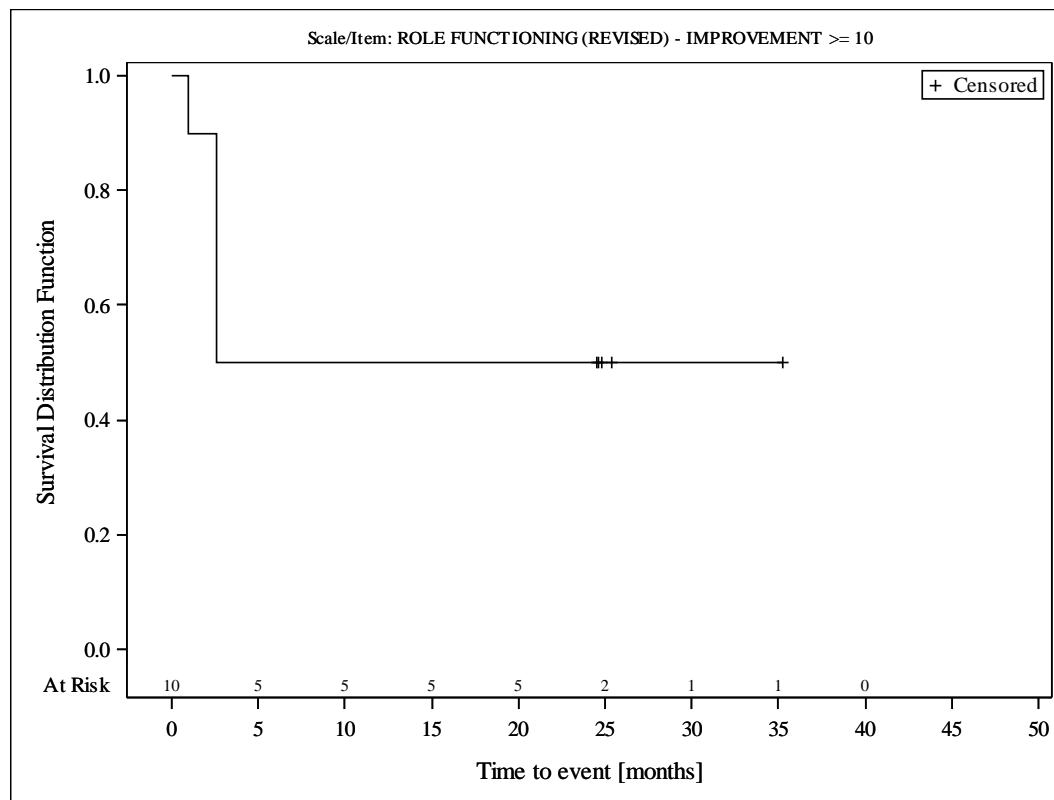


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

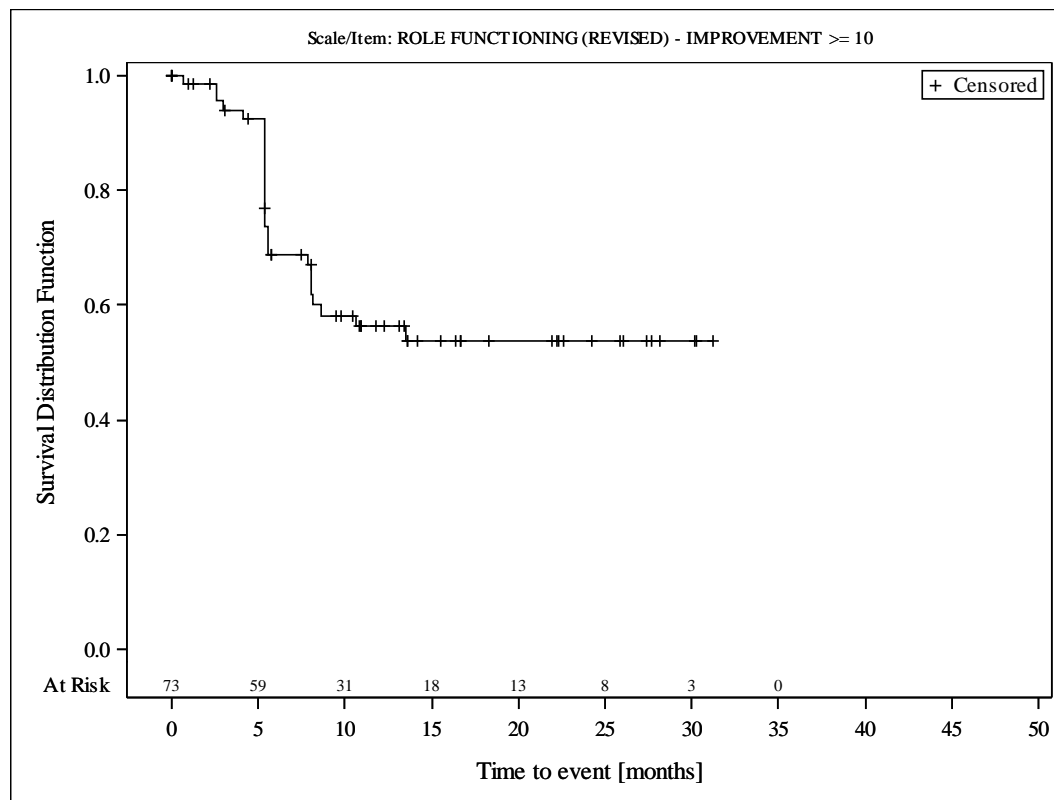


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

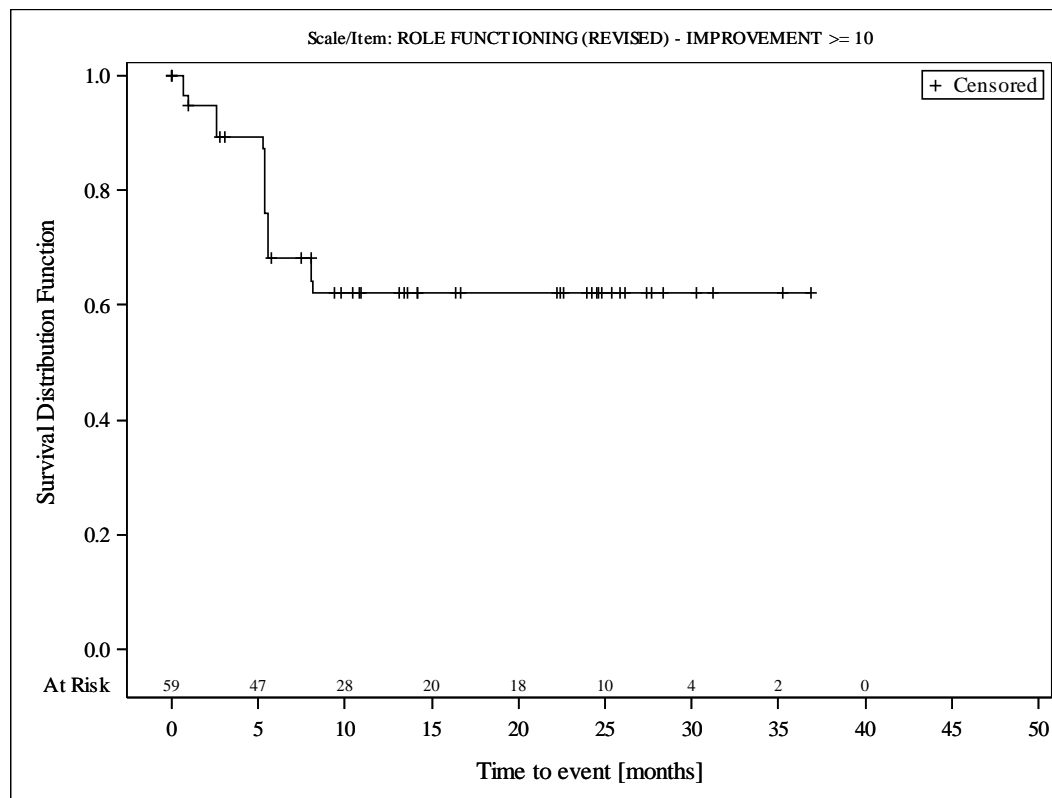


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

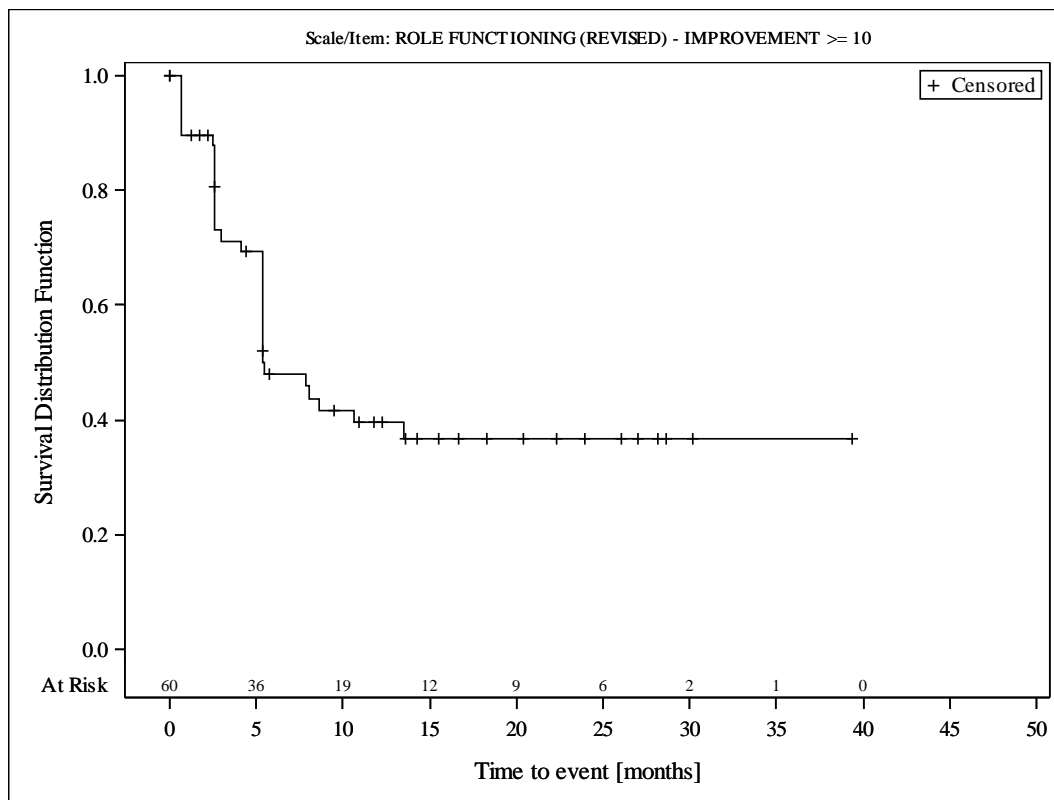


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

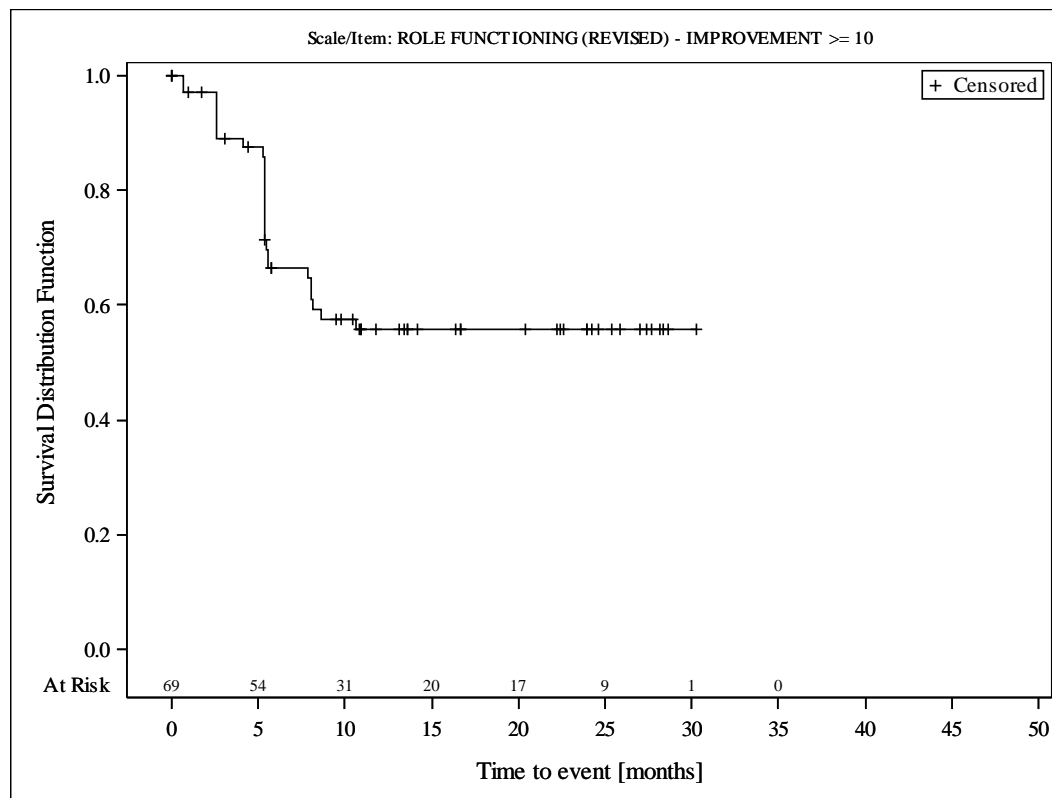


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

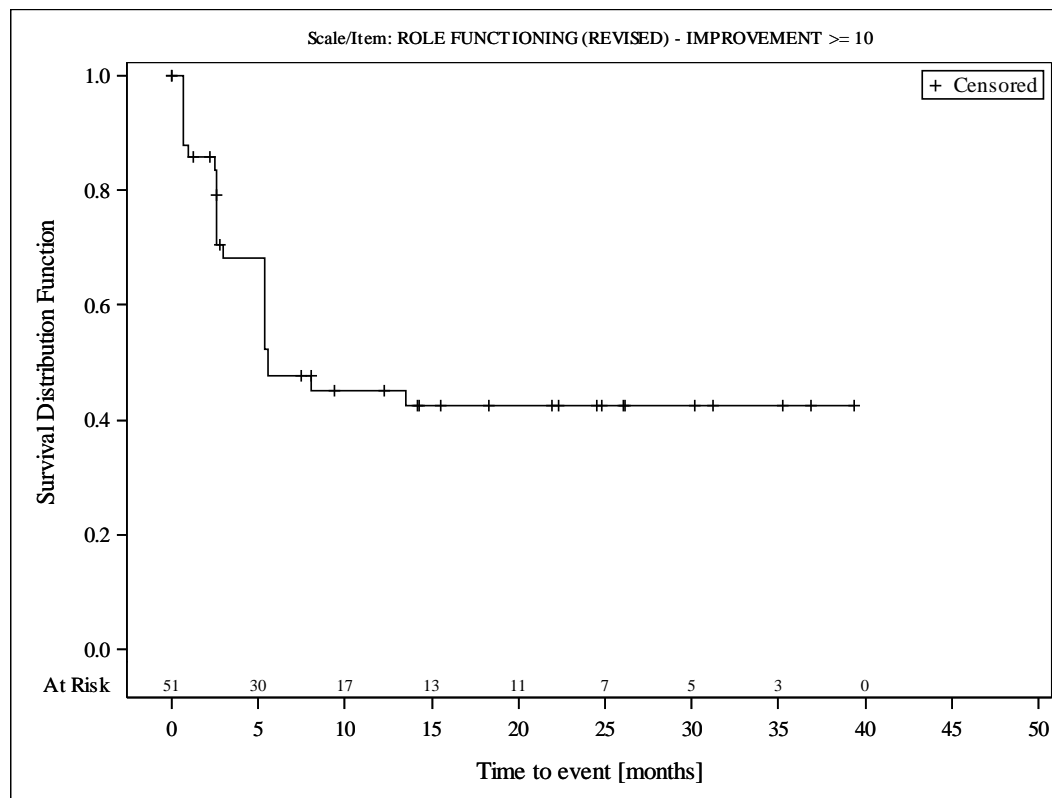


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

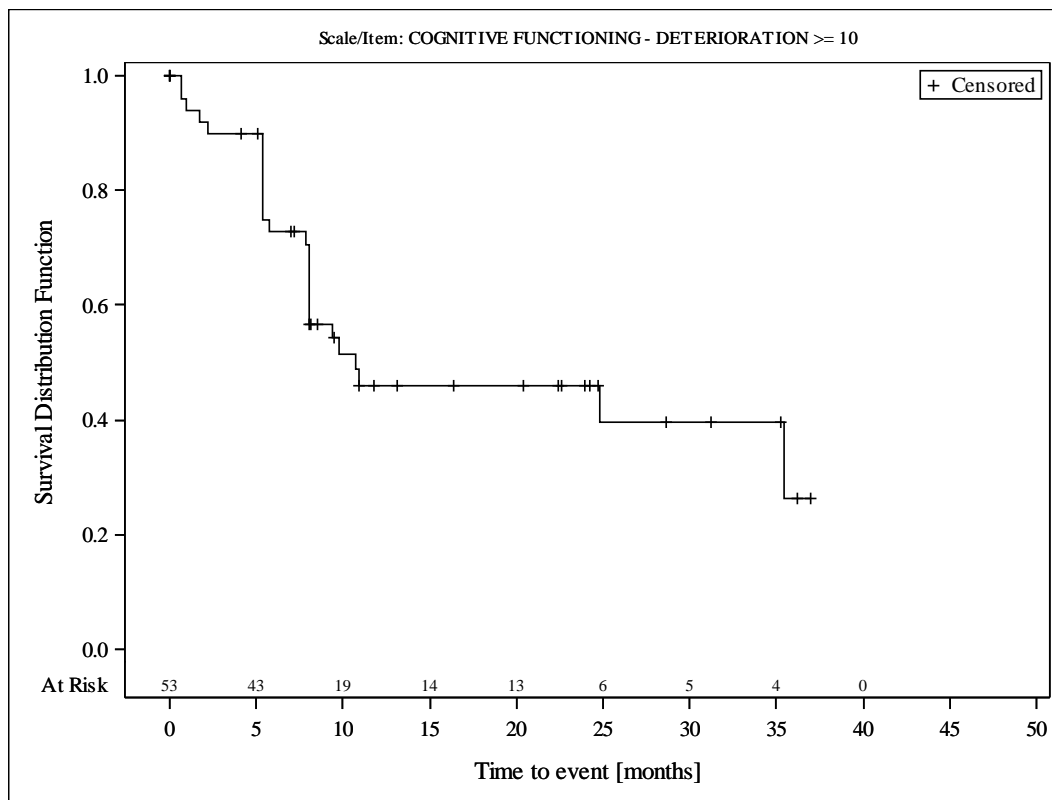


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

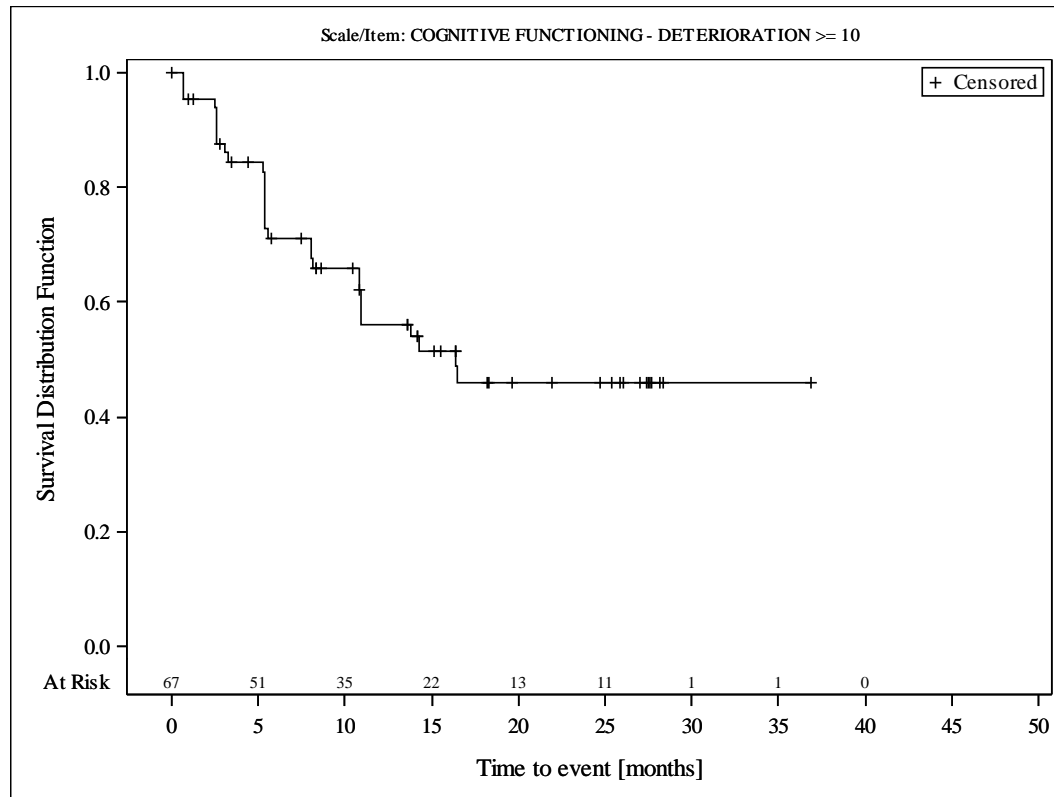


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

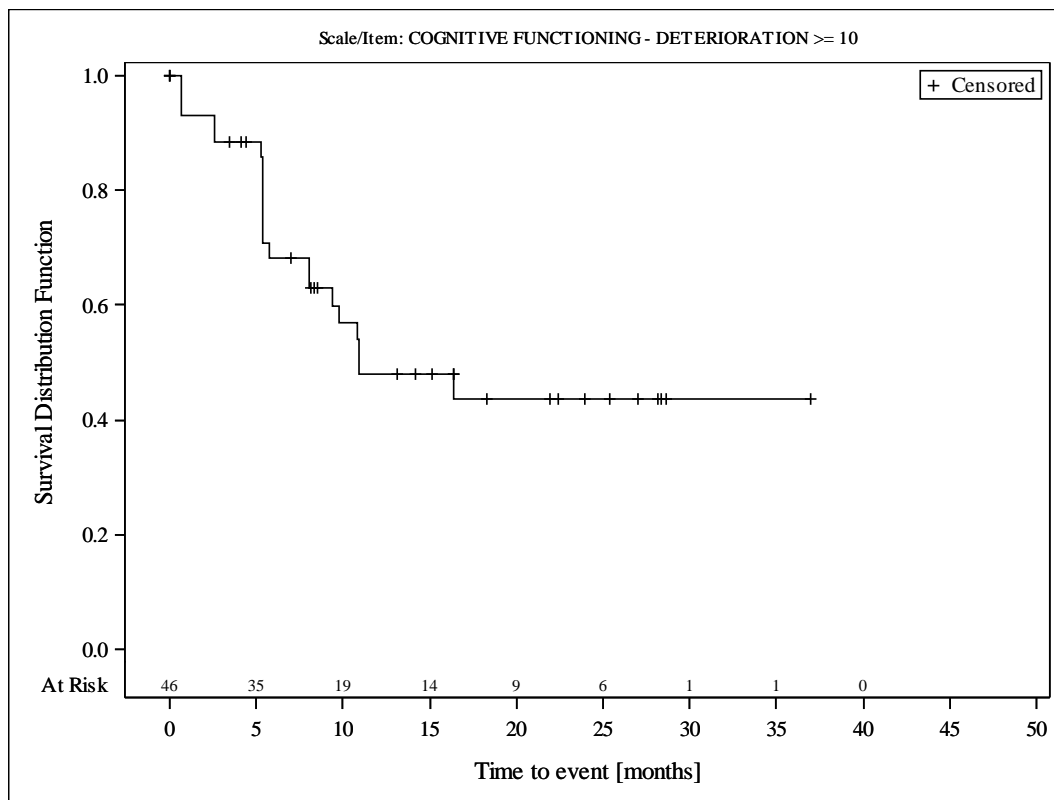


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

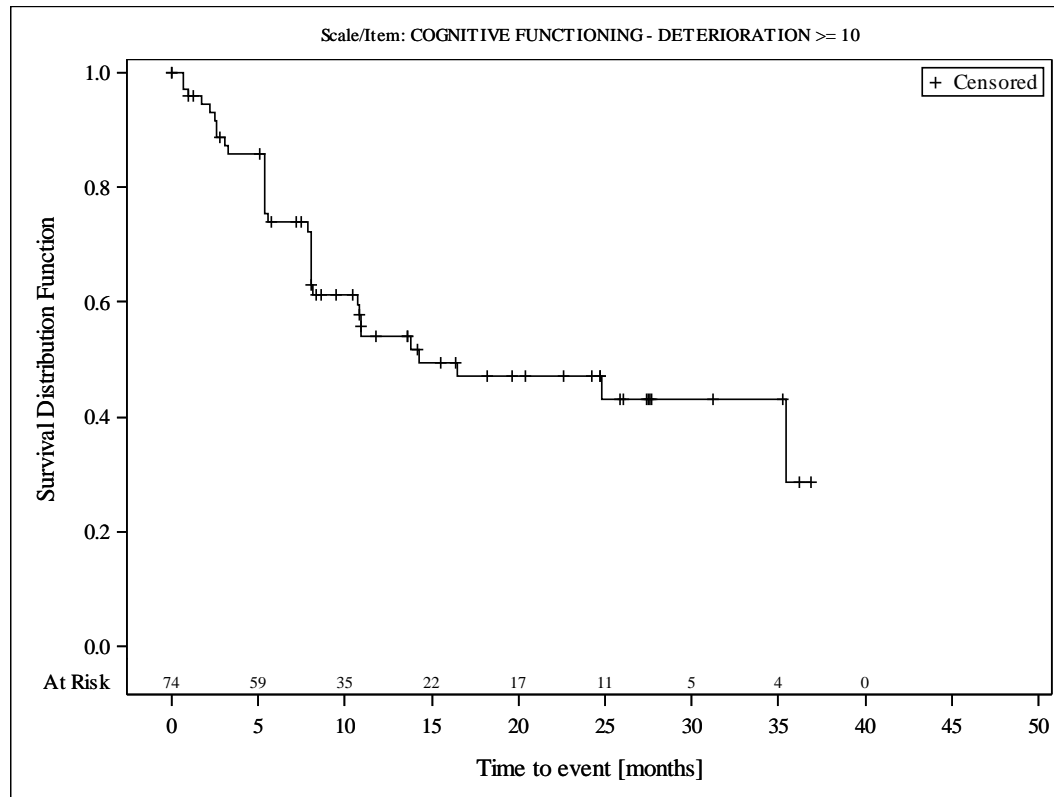


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

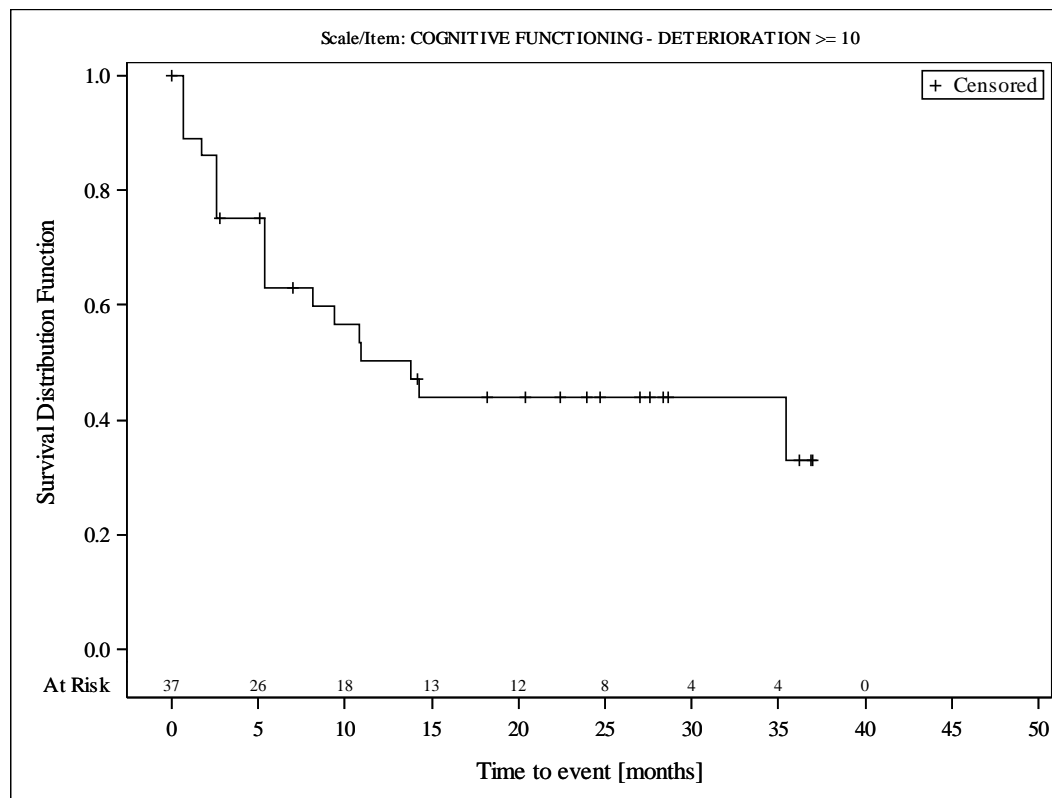


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

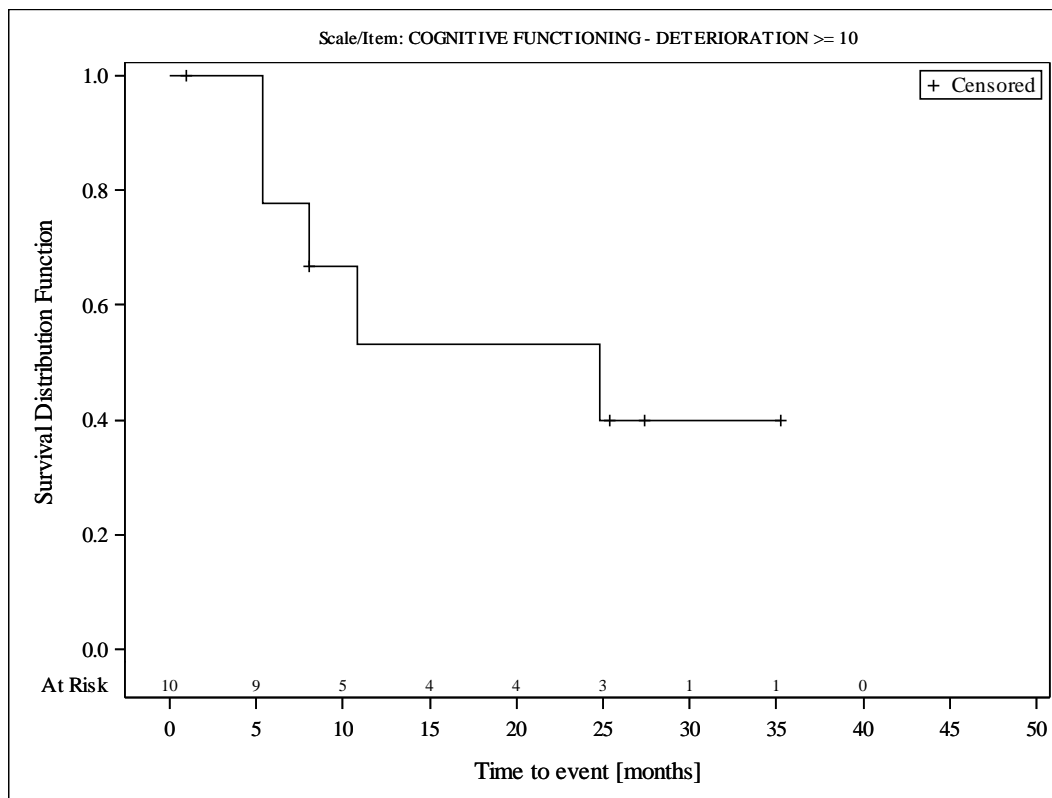


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

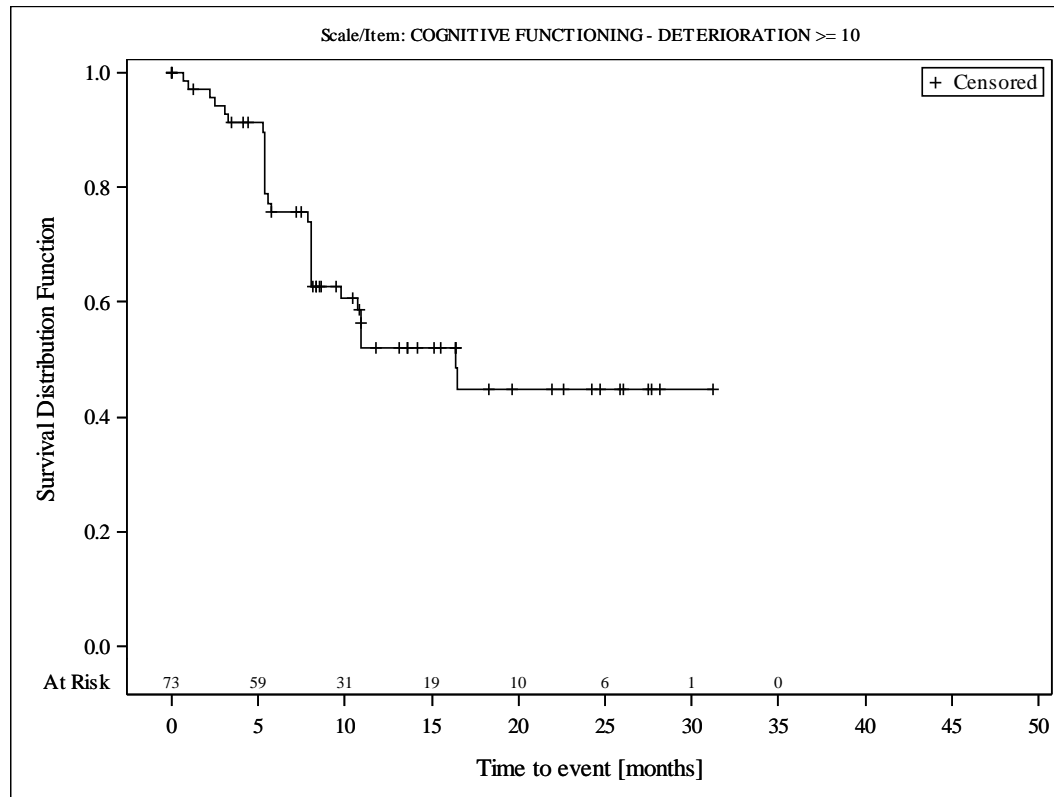


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

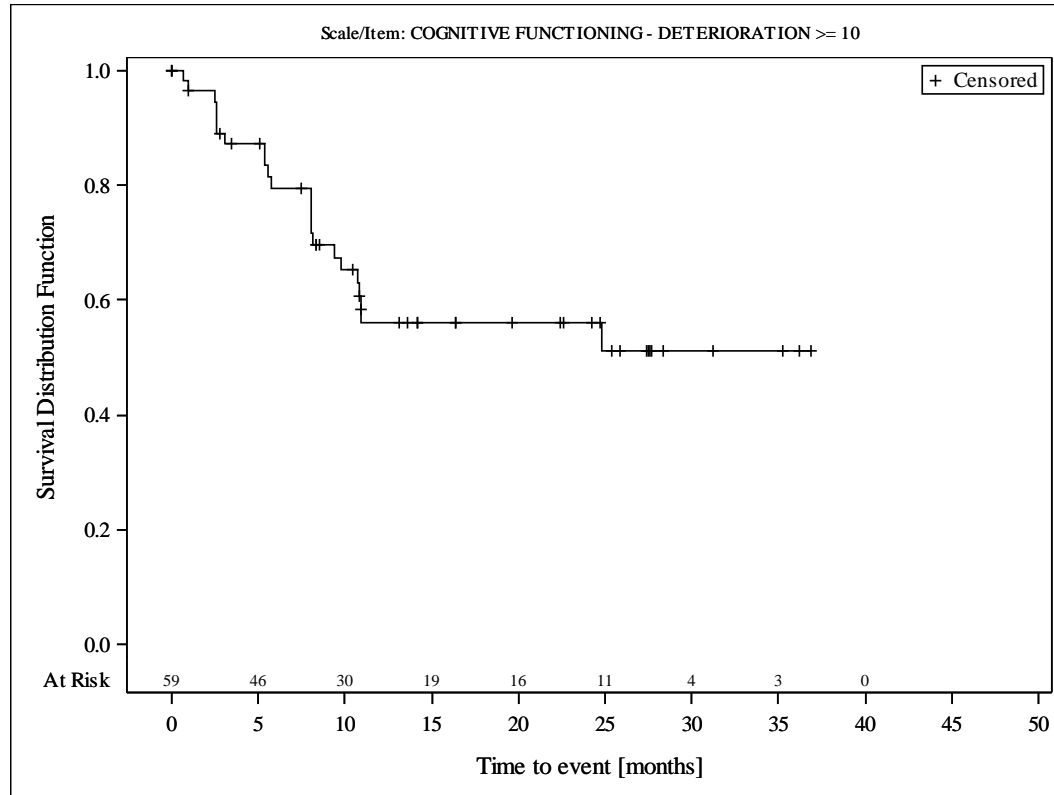


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

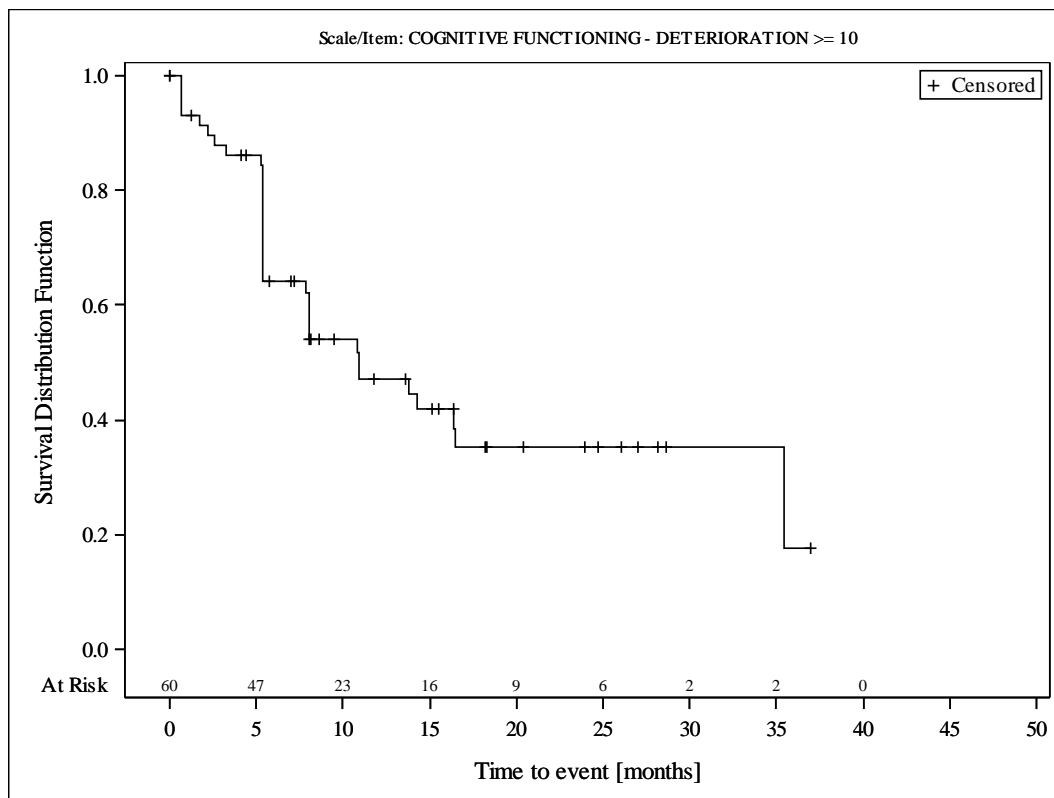


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

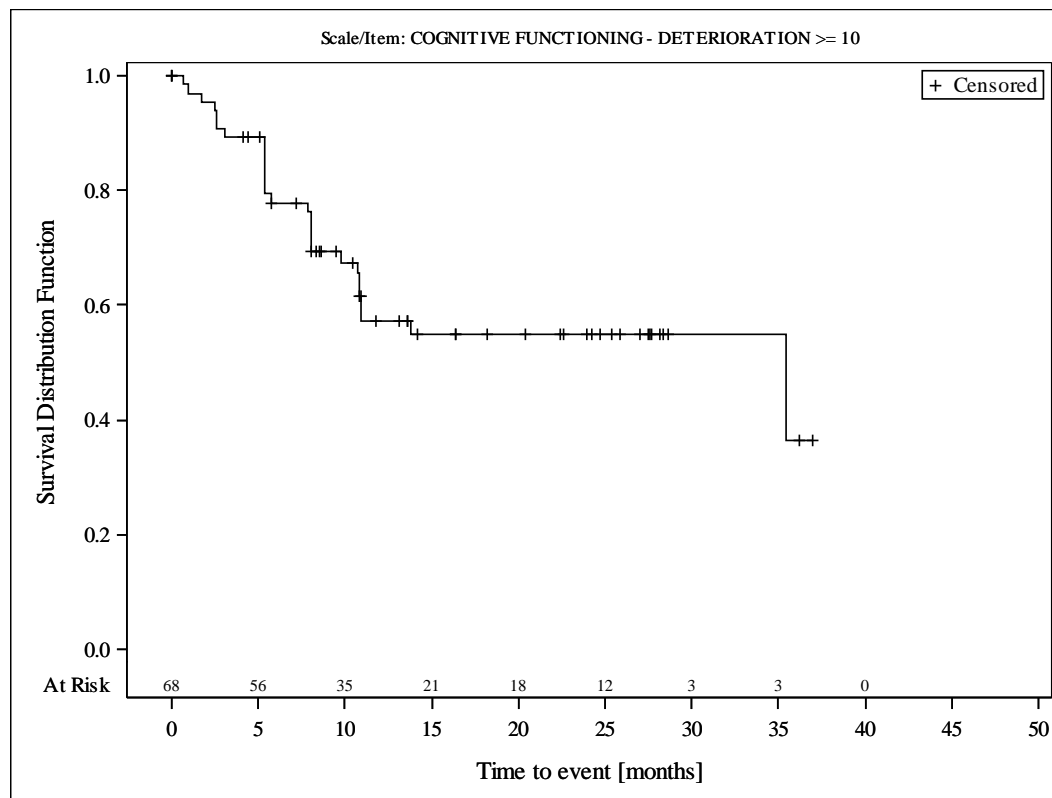


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

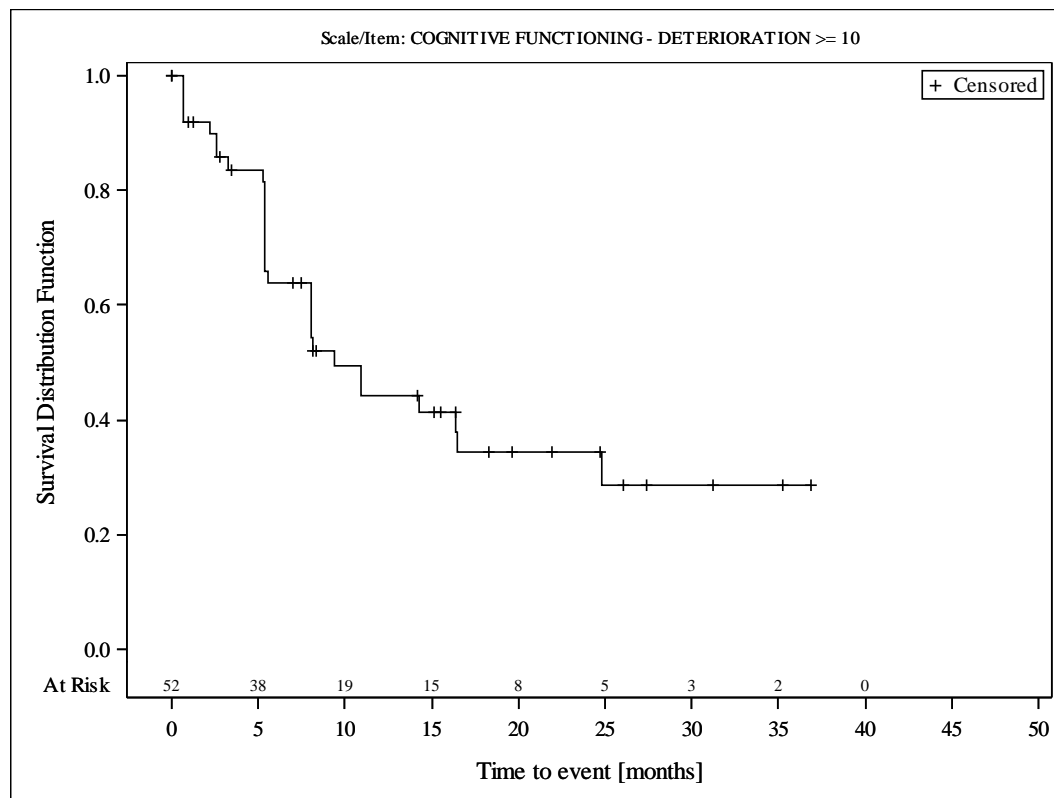


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

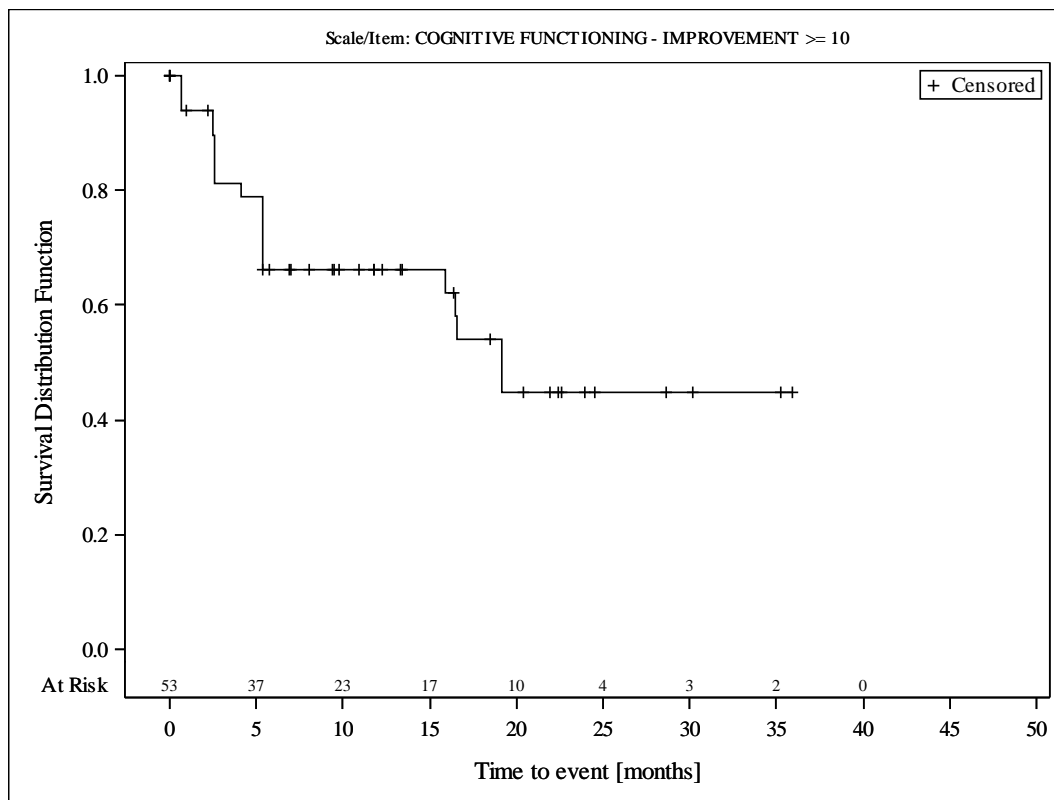


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

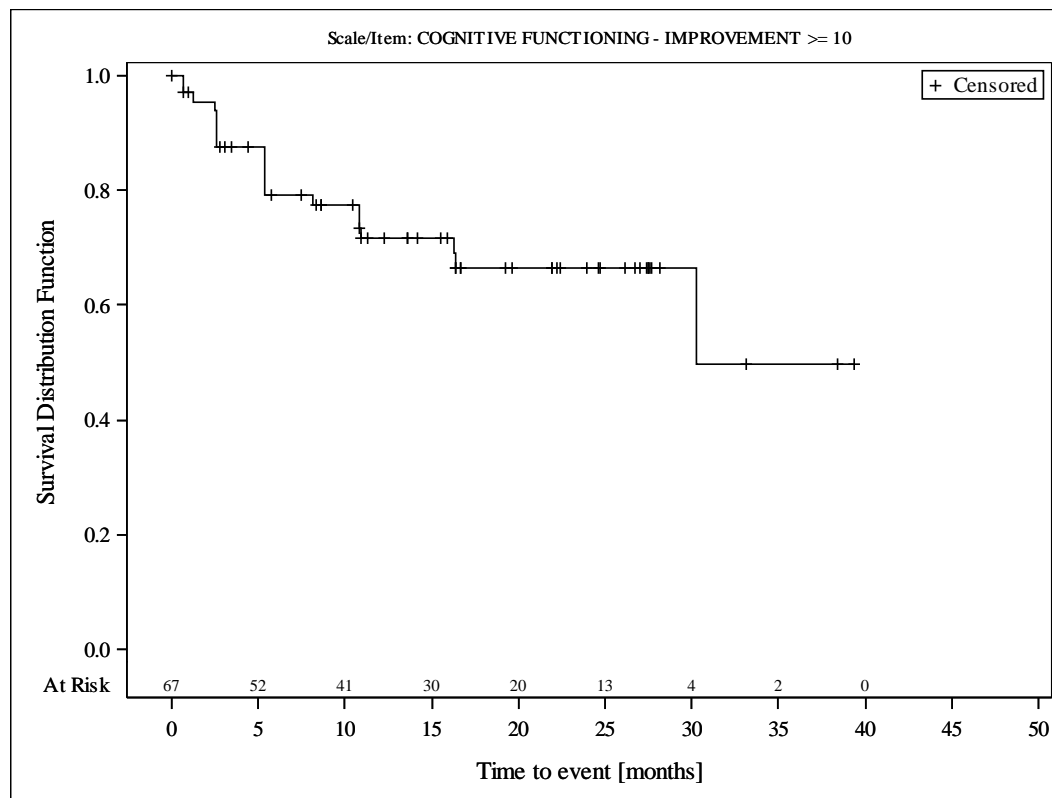


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

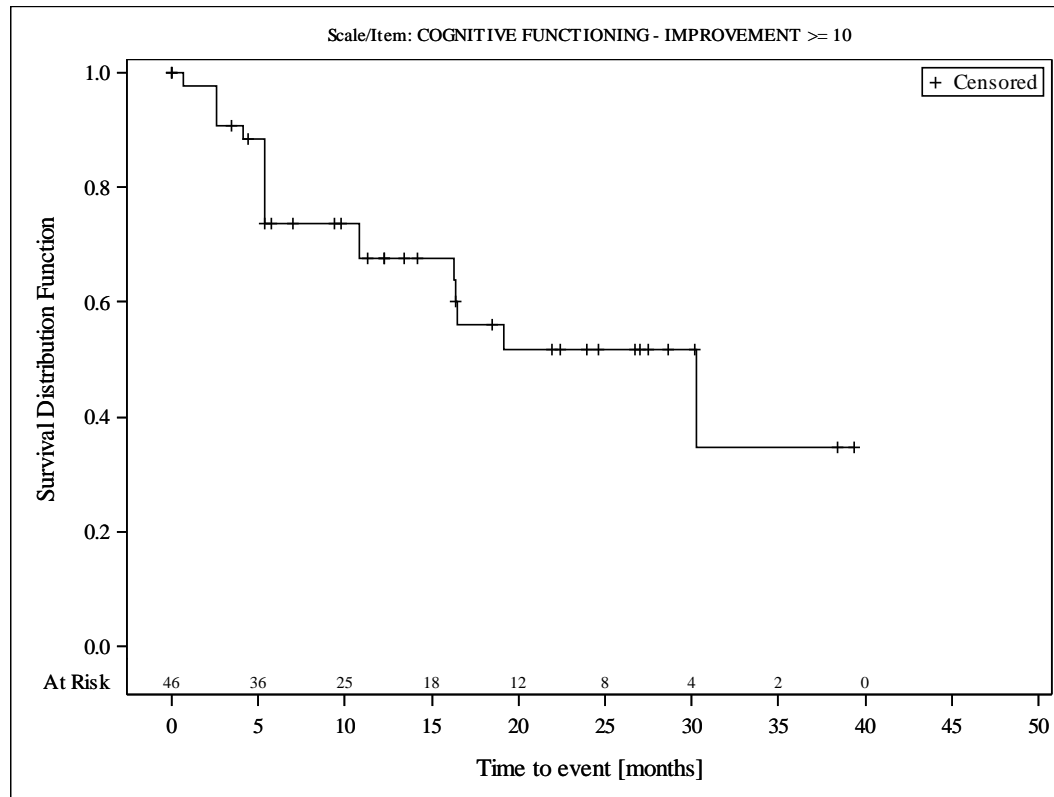


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

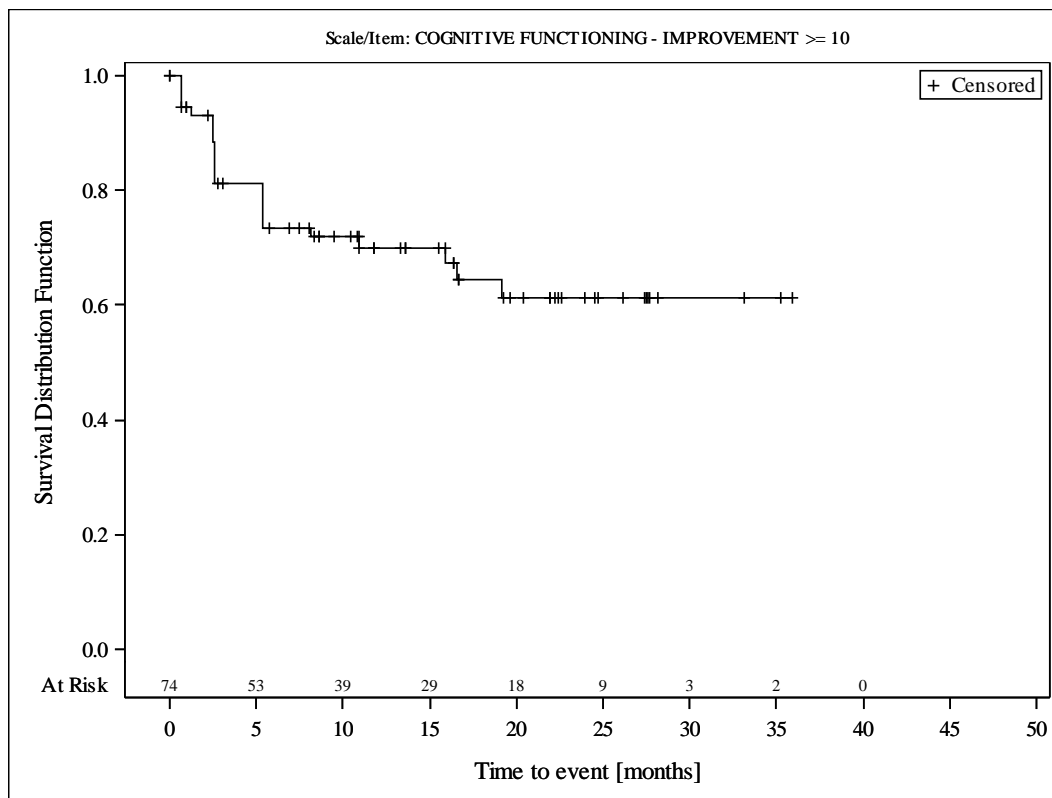


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

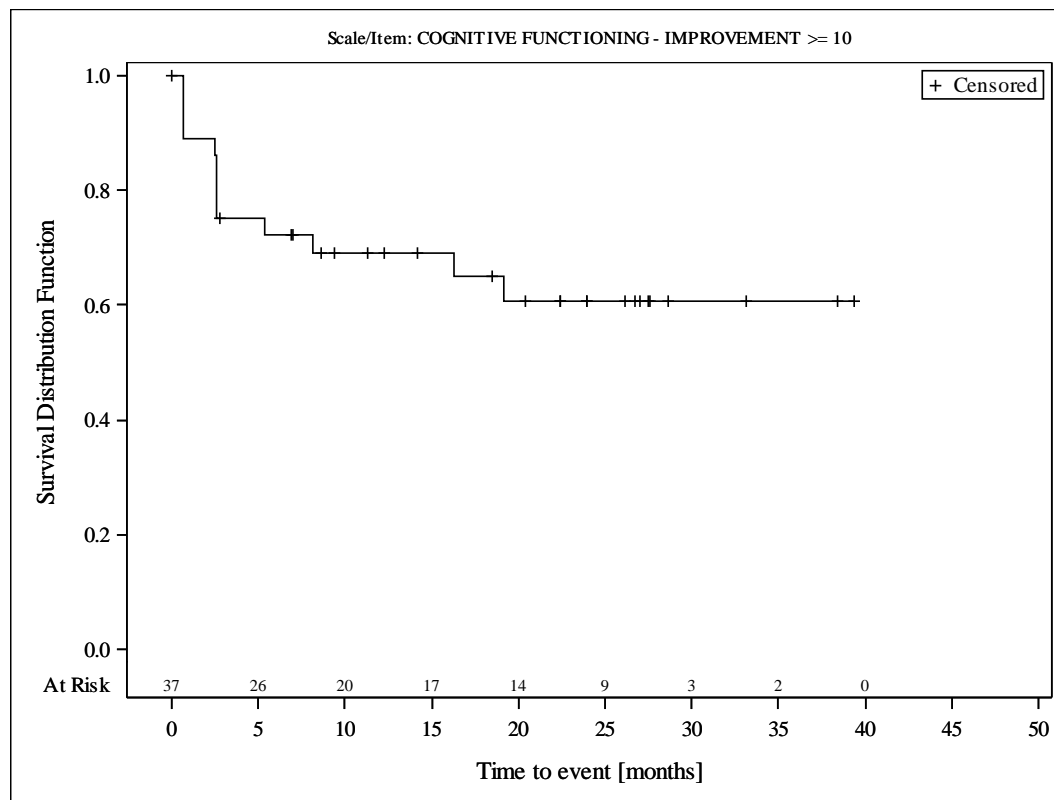


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

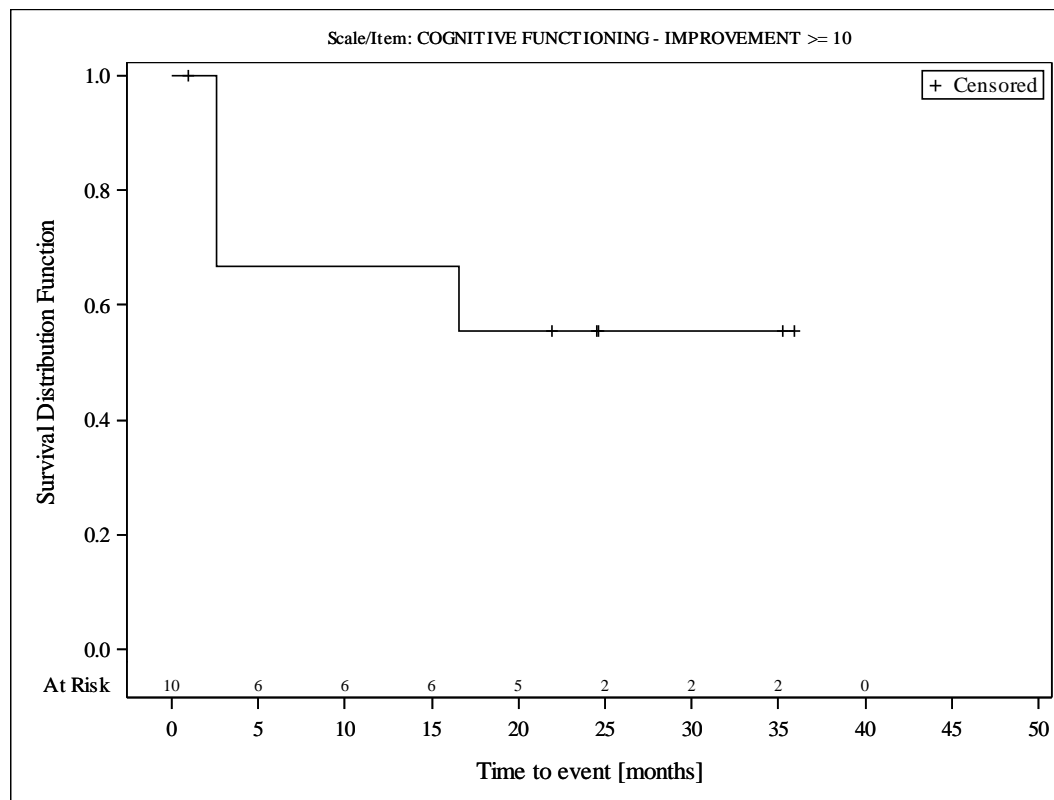


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

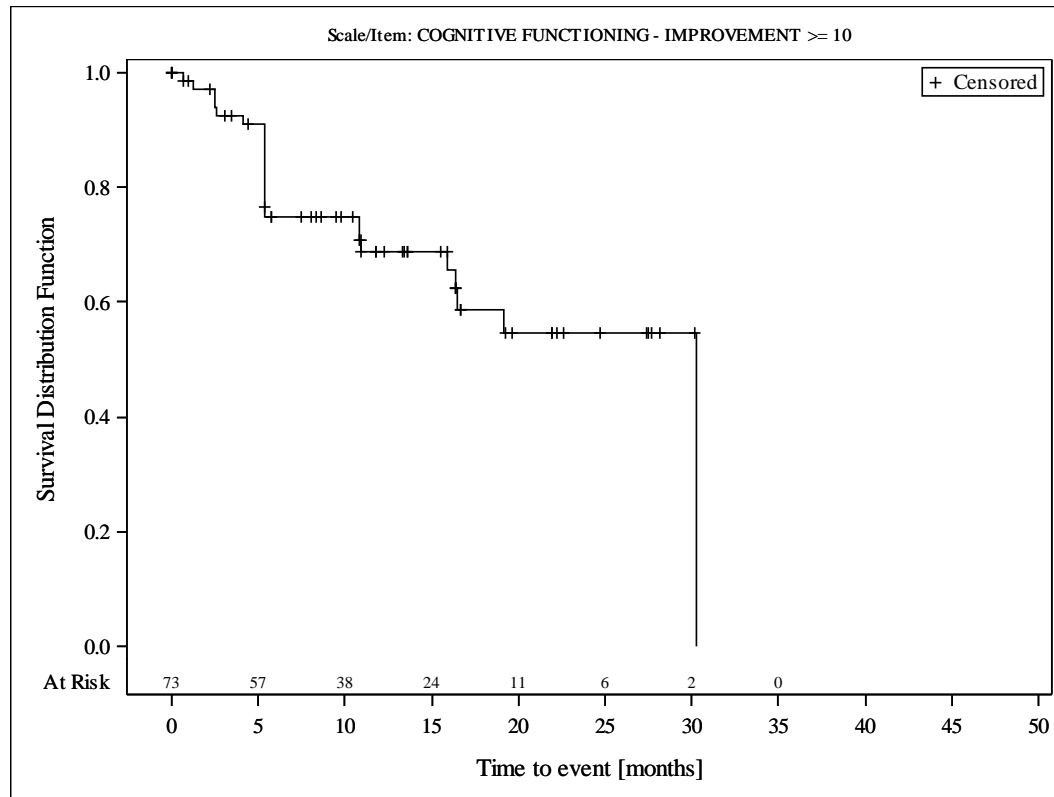


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

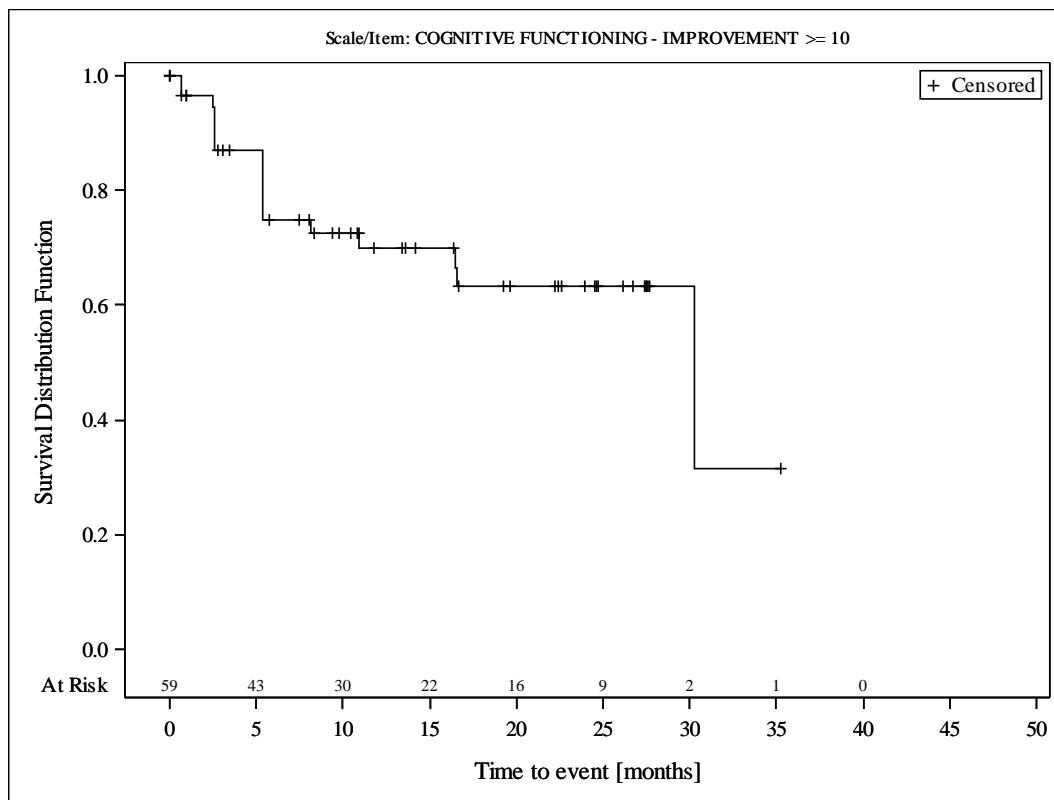


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

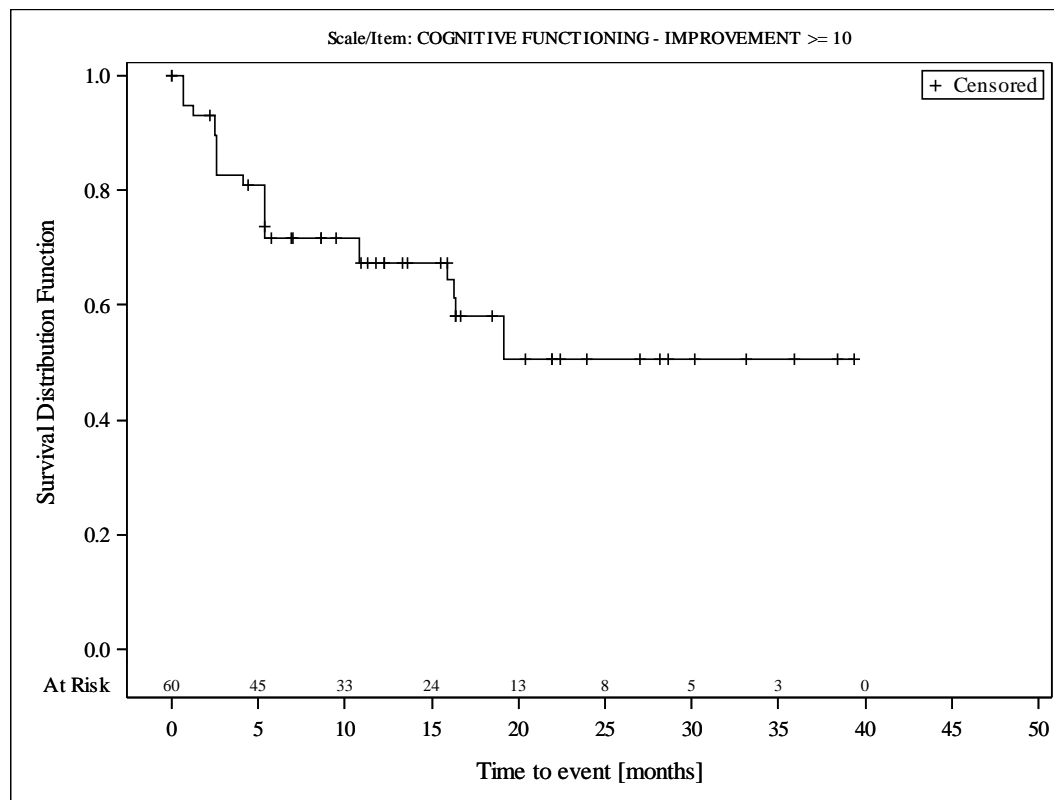


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes \geq 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

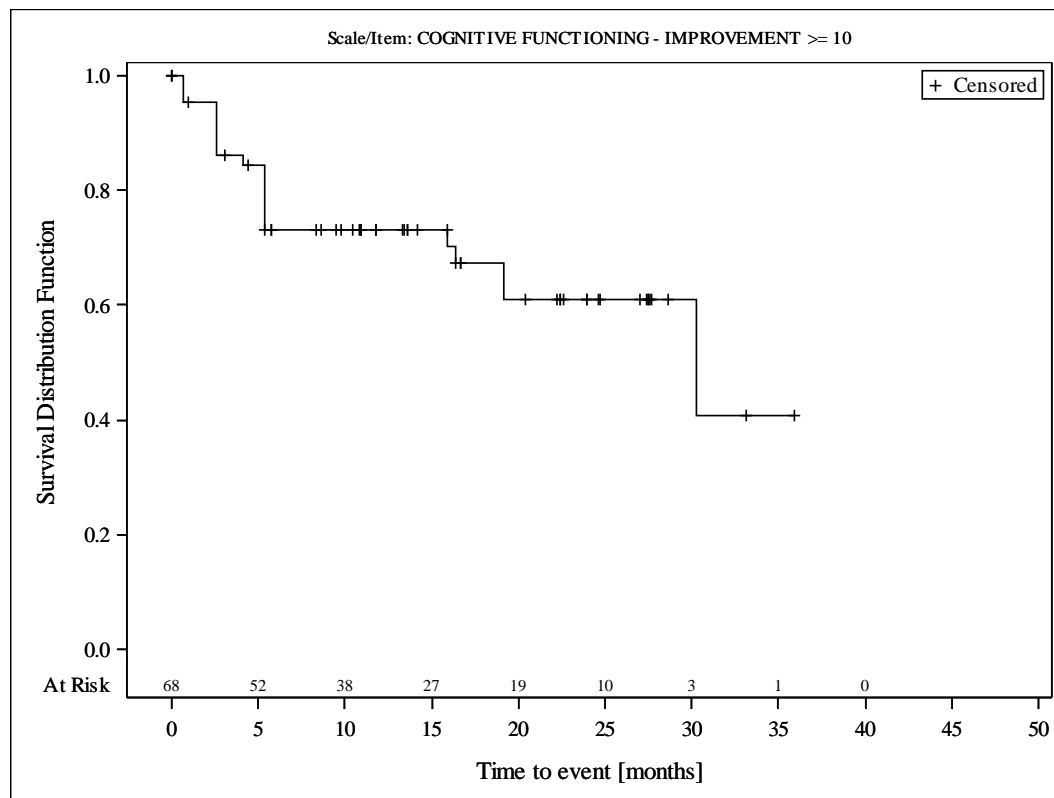


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

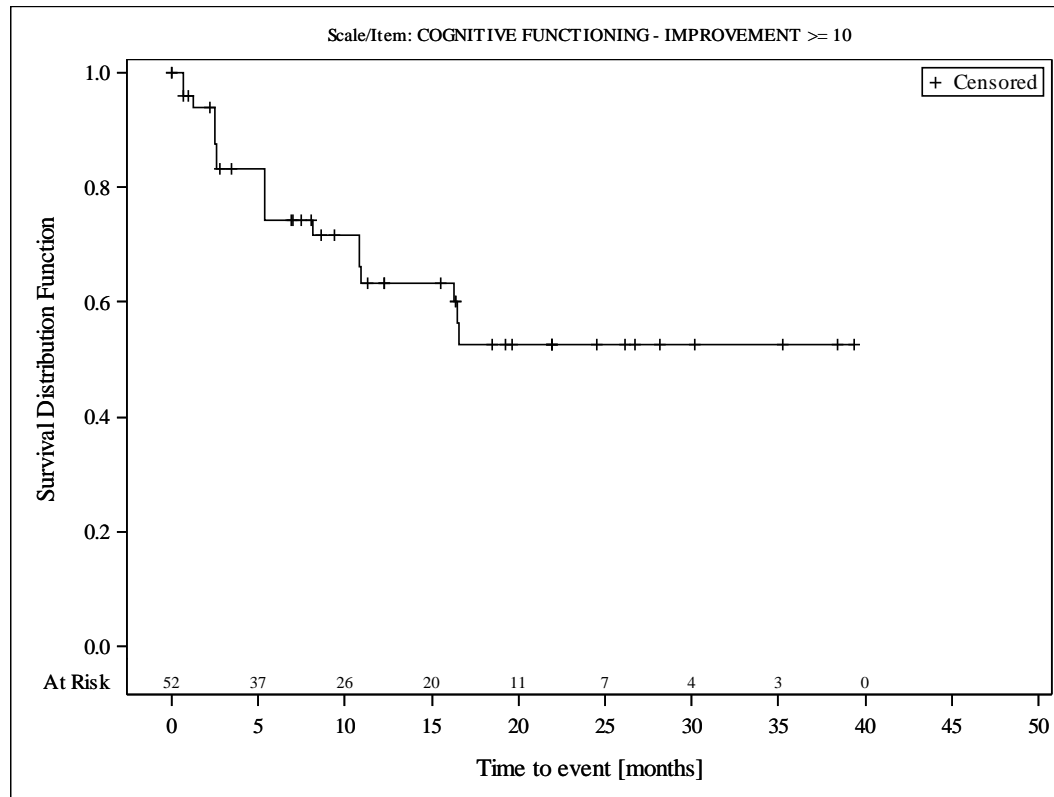


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

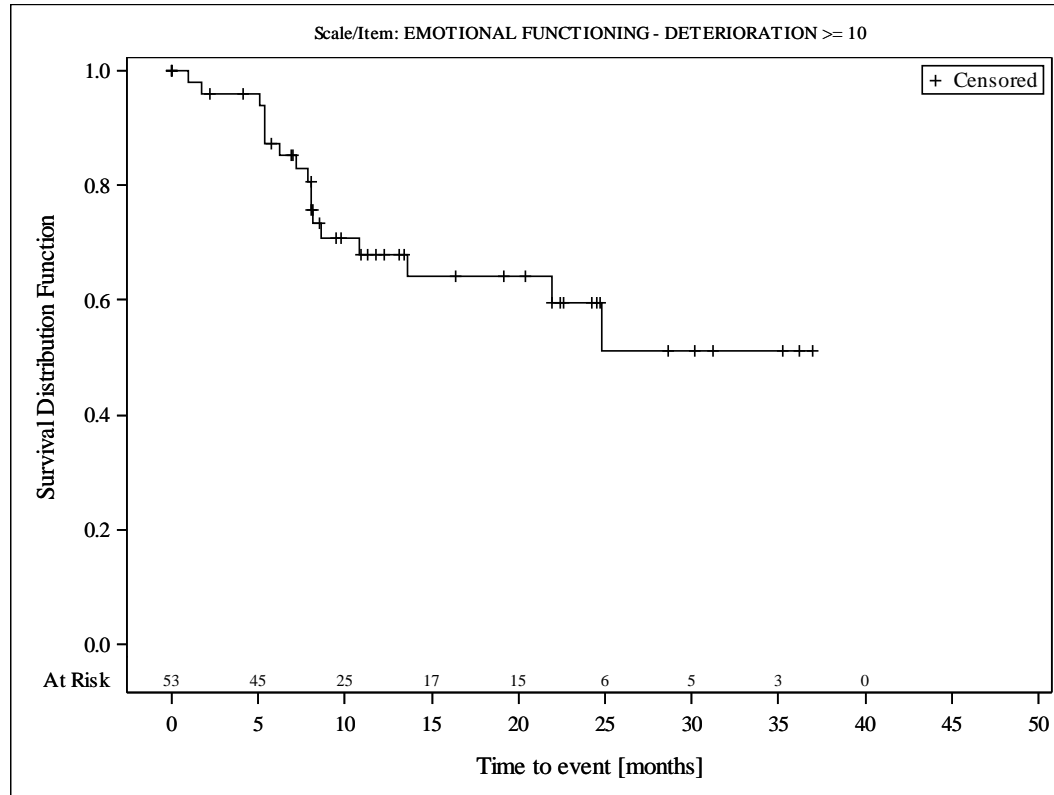


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

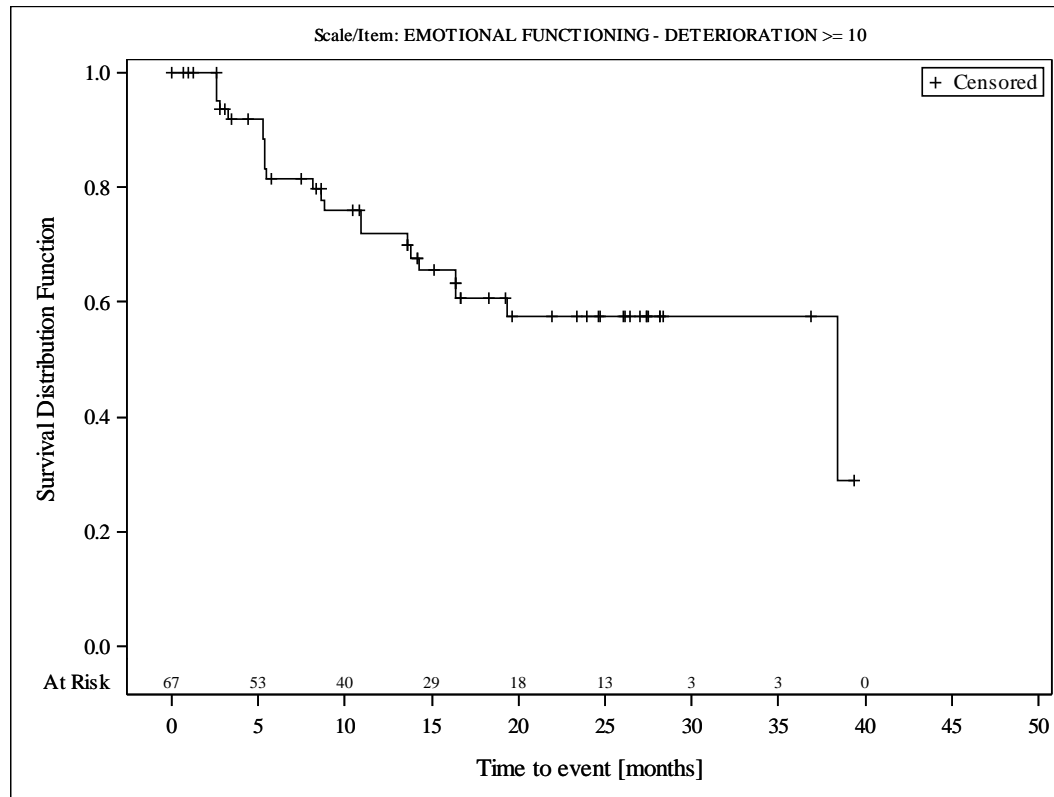


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

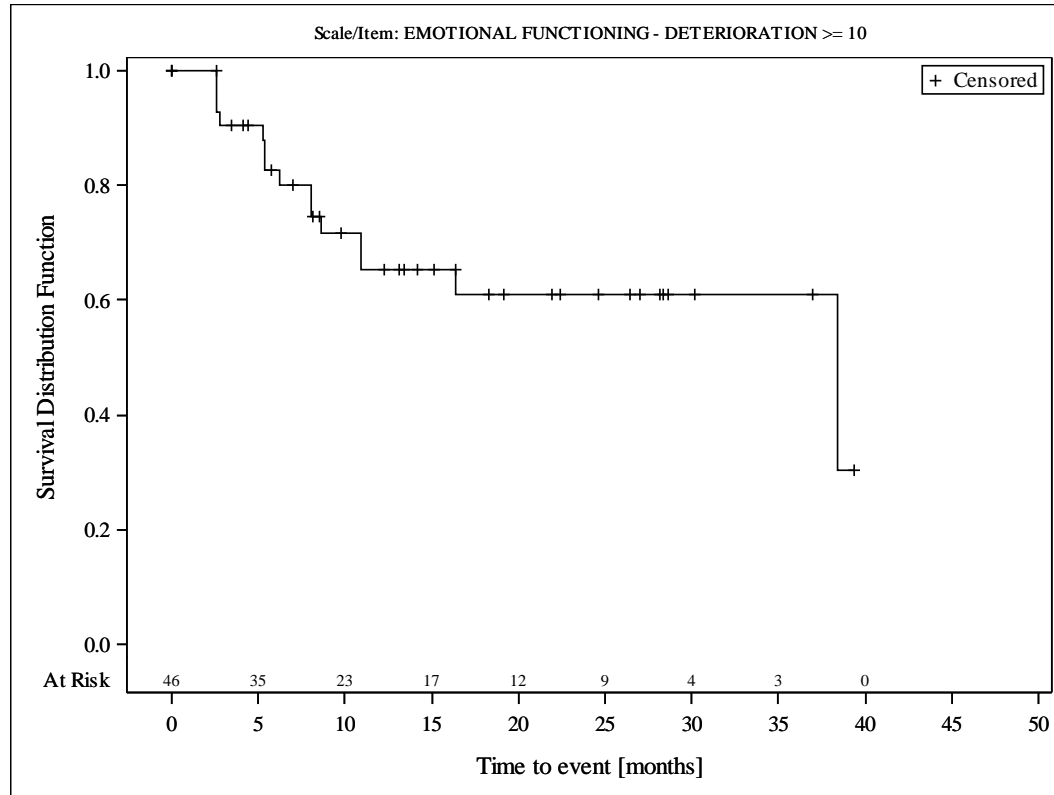


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

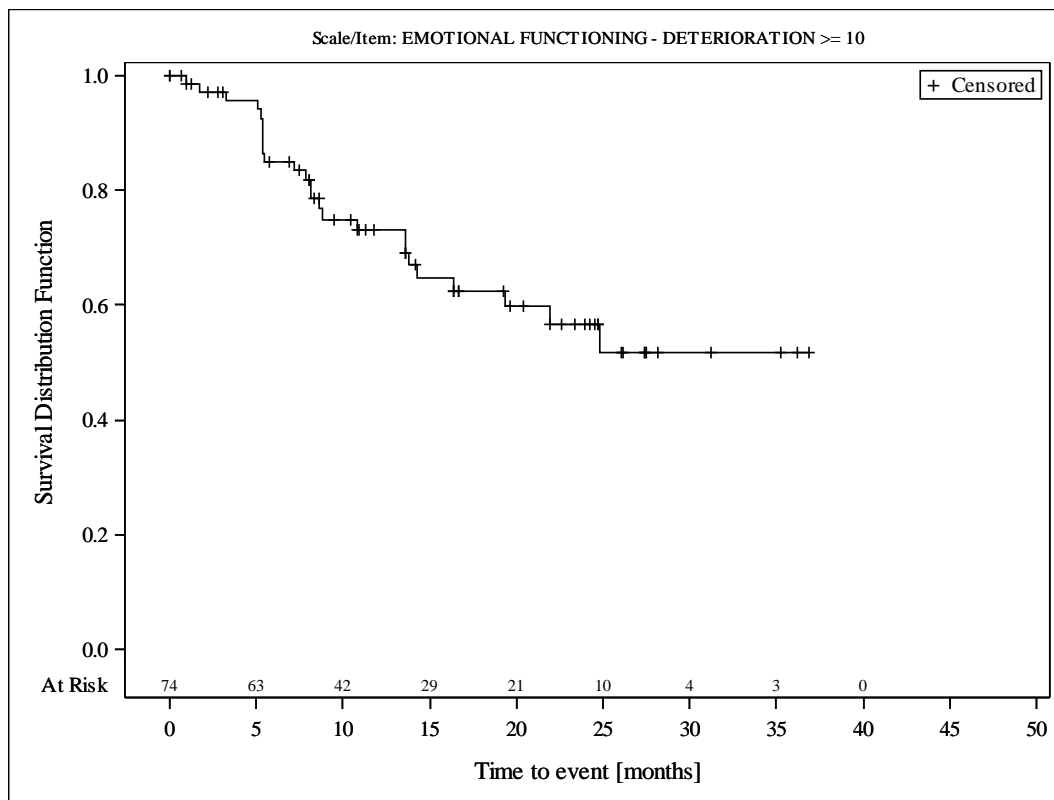


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

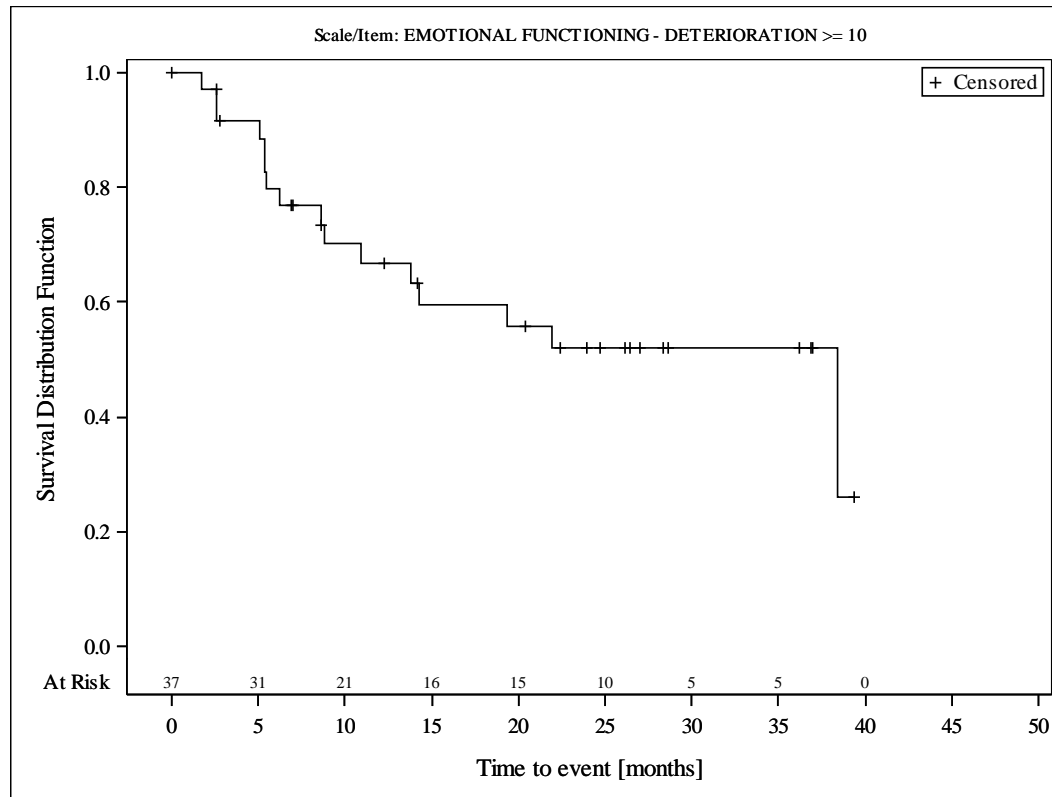


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

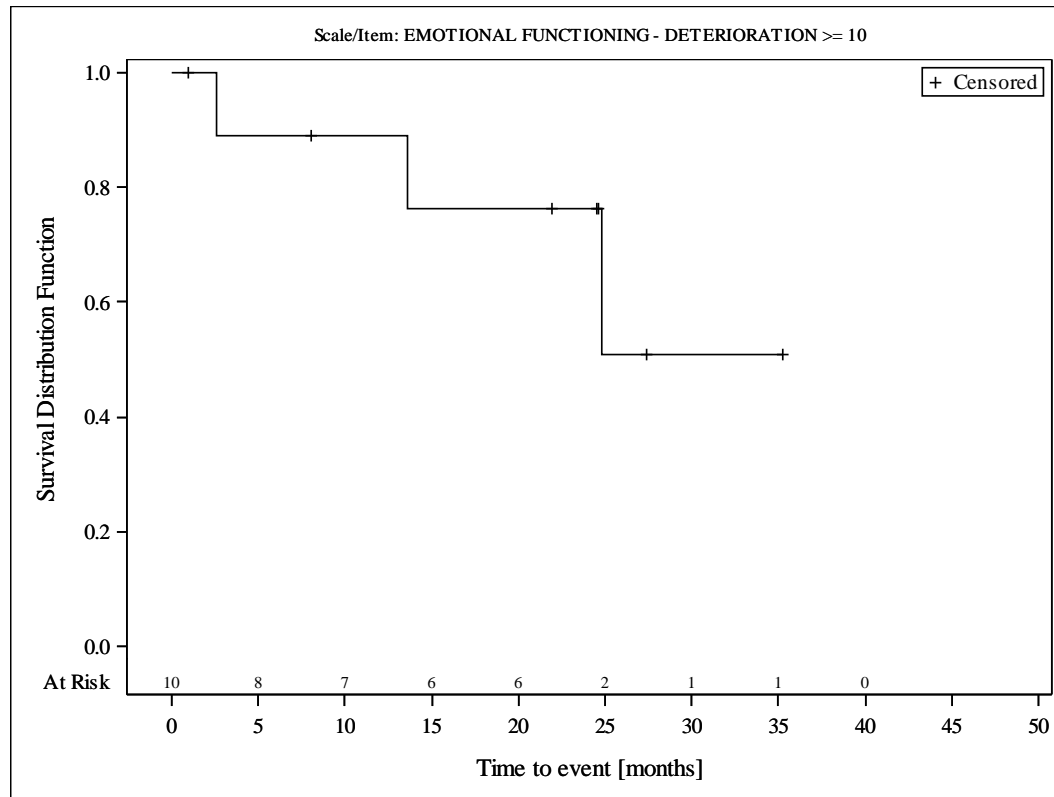


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

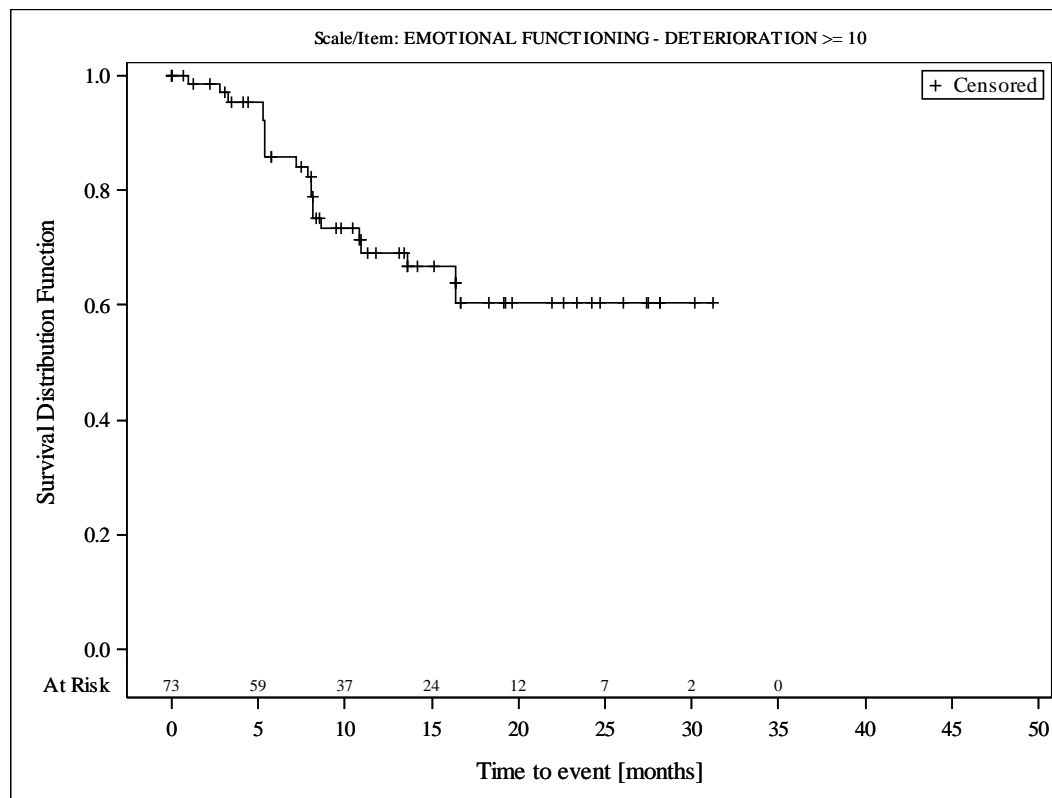


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

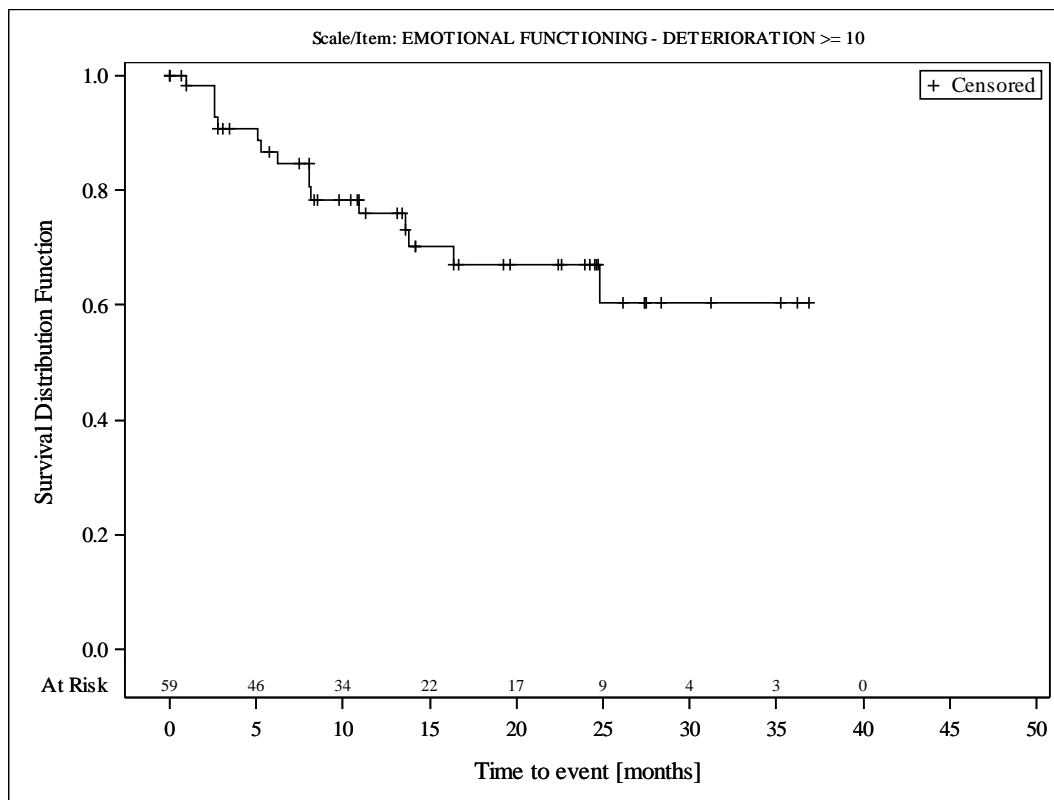


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

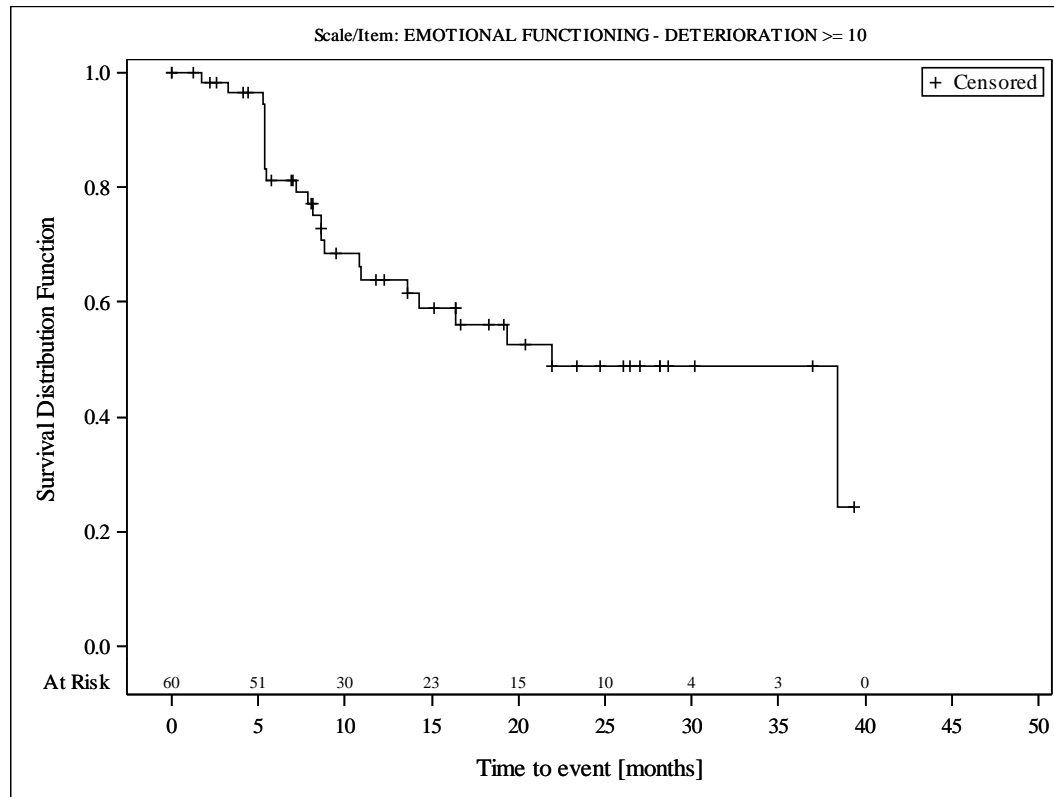


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

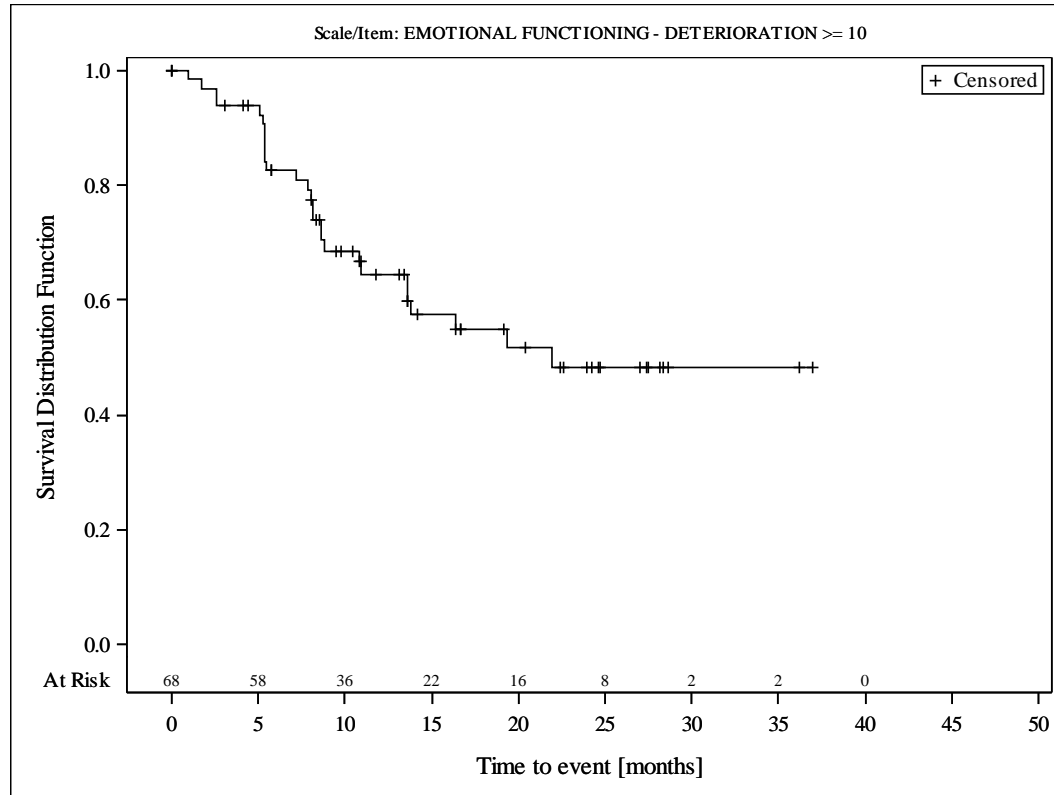


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

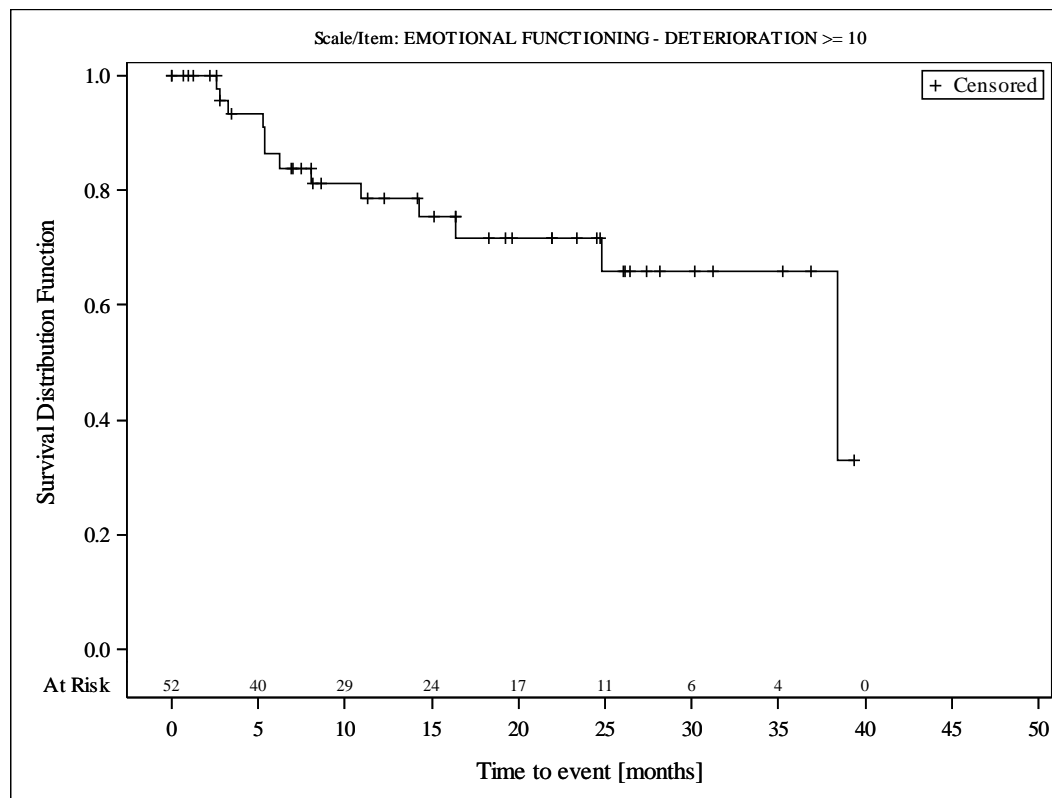


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

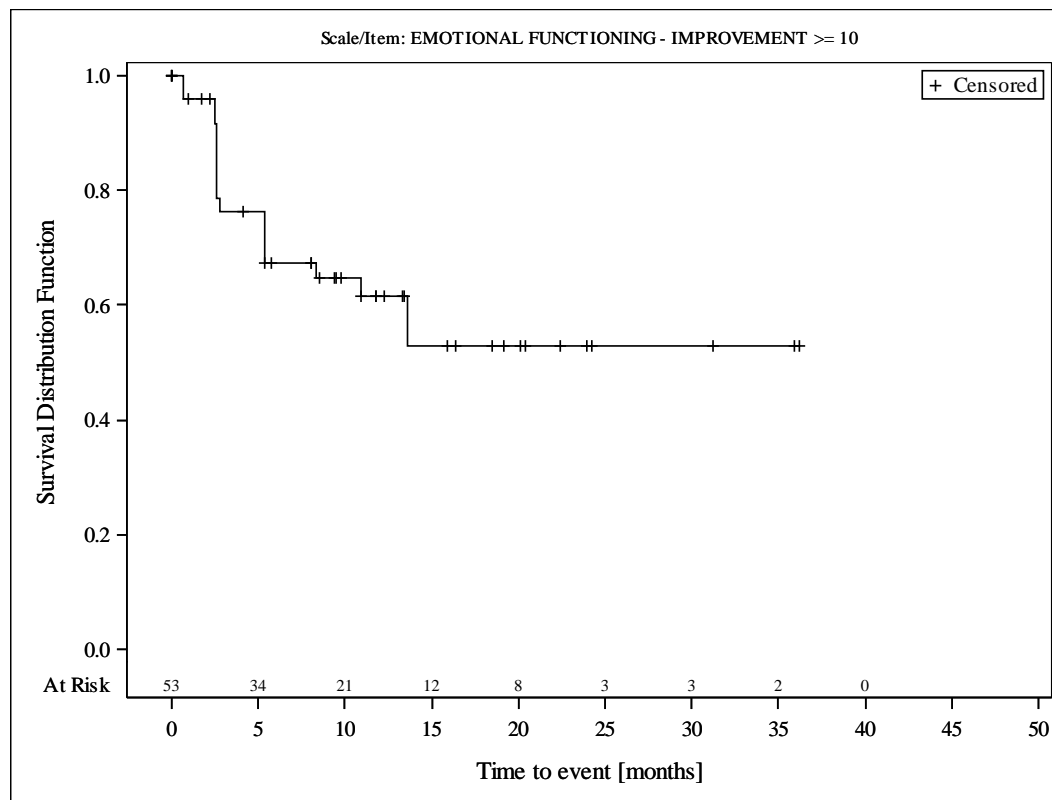


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

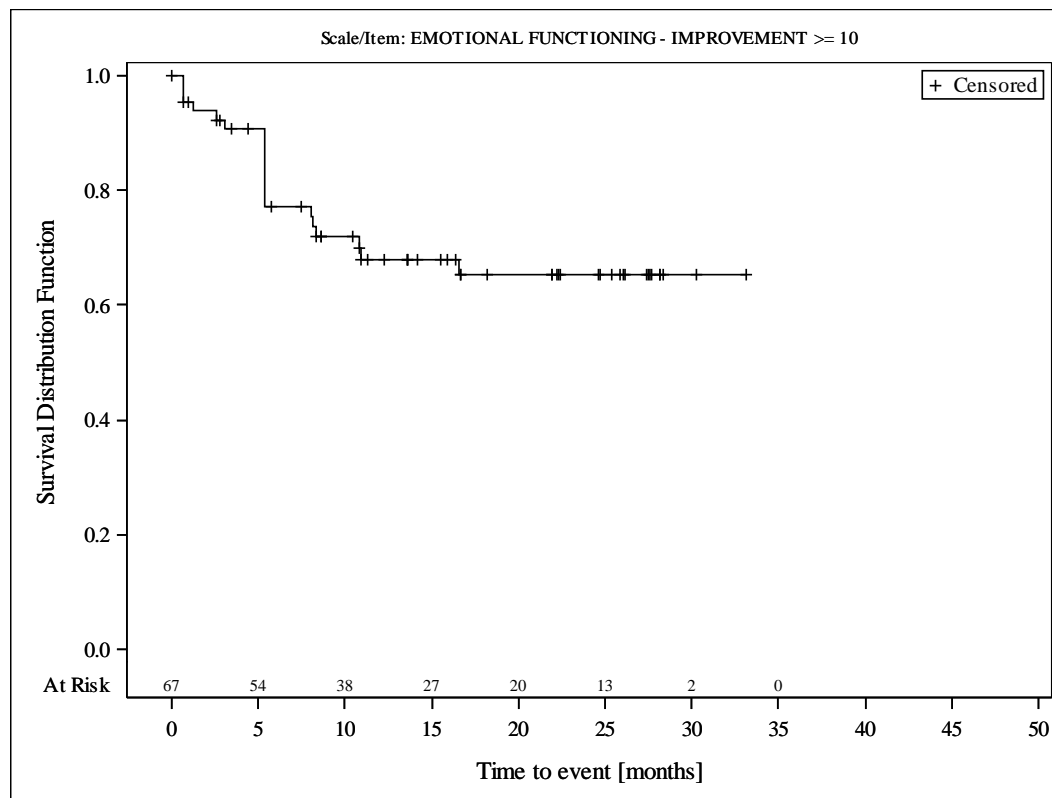


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

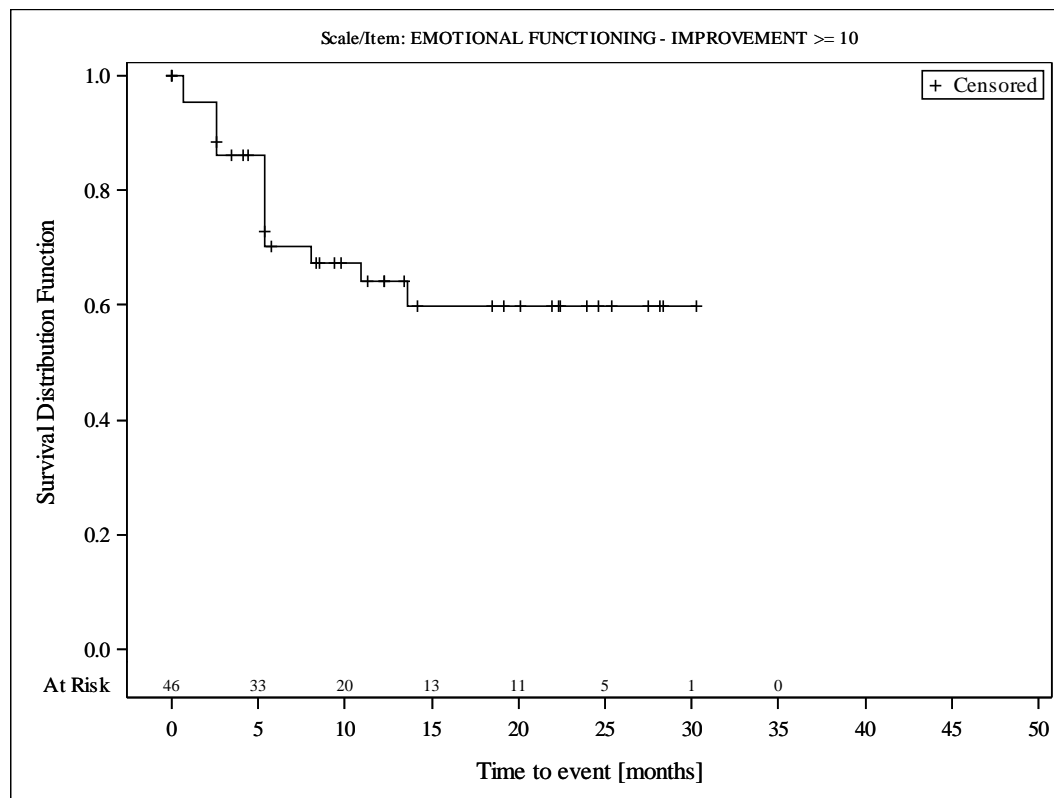


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

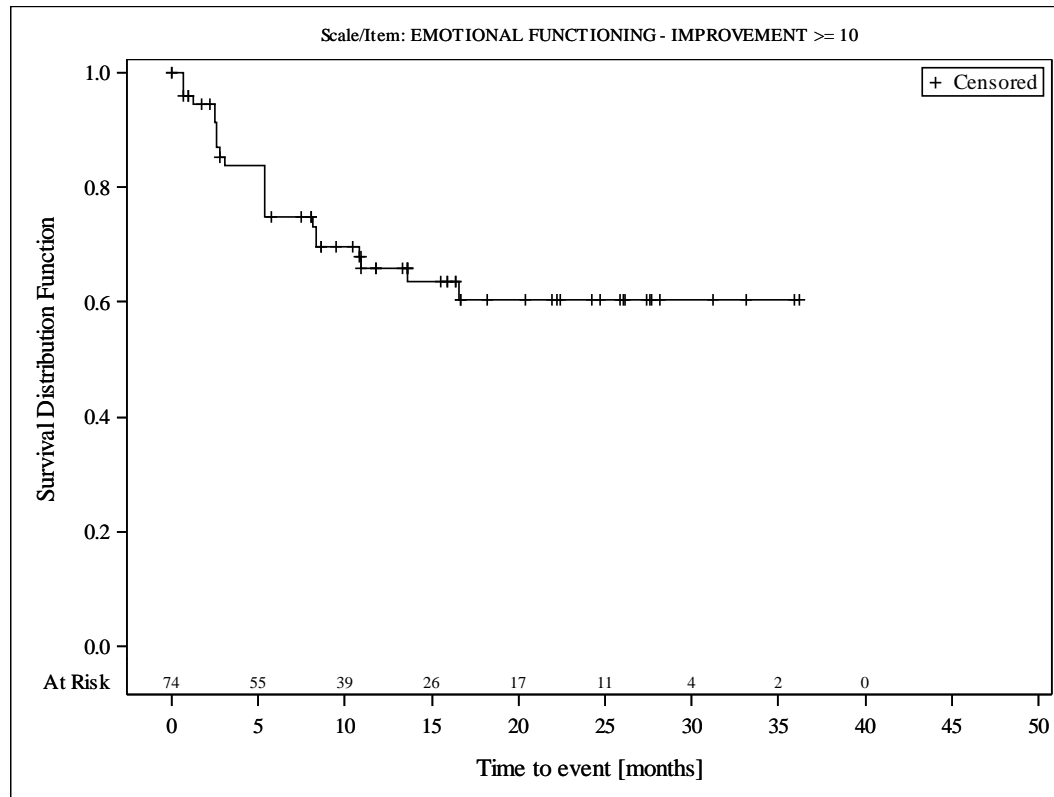


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

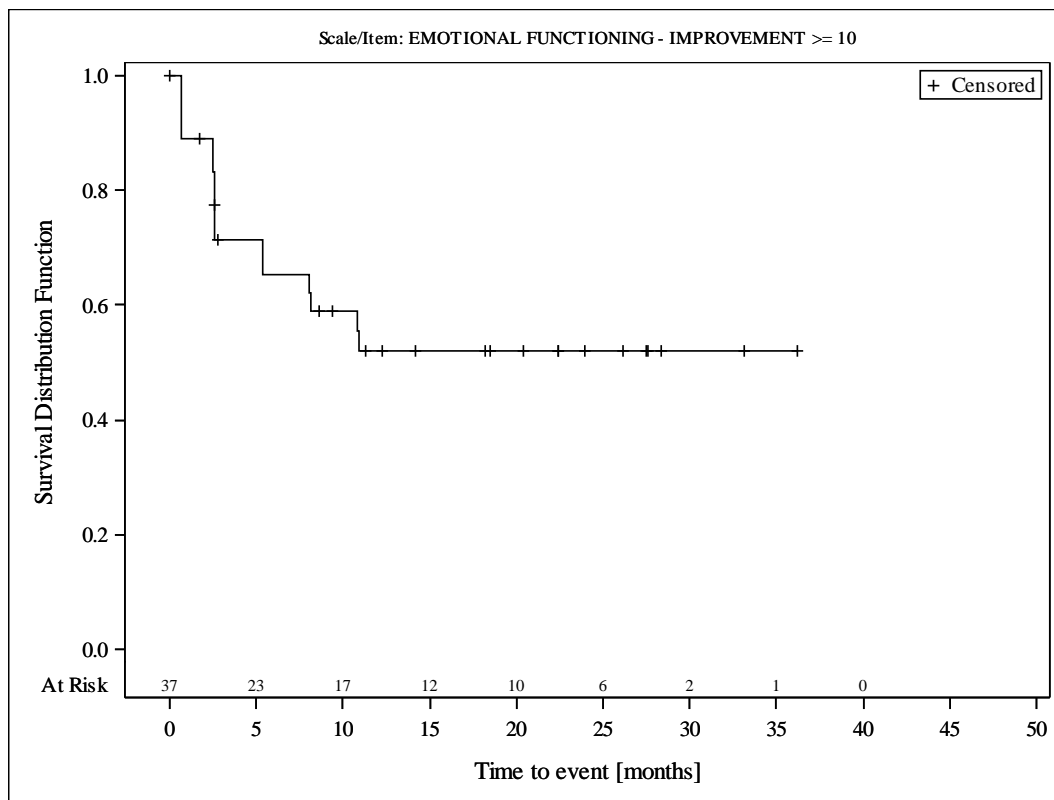


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

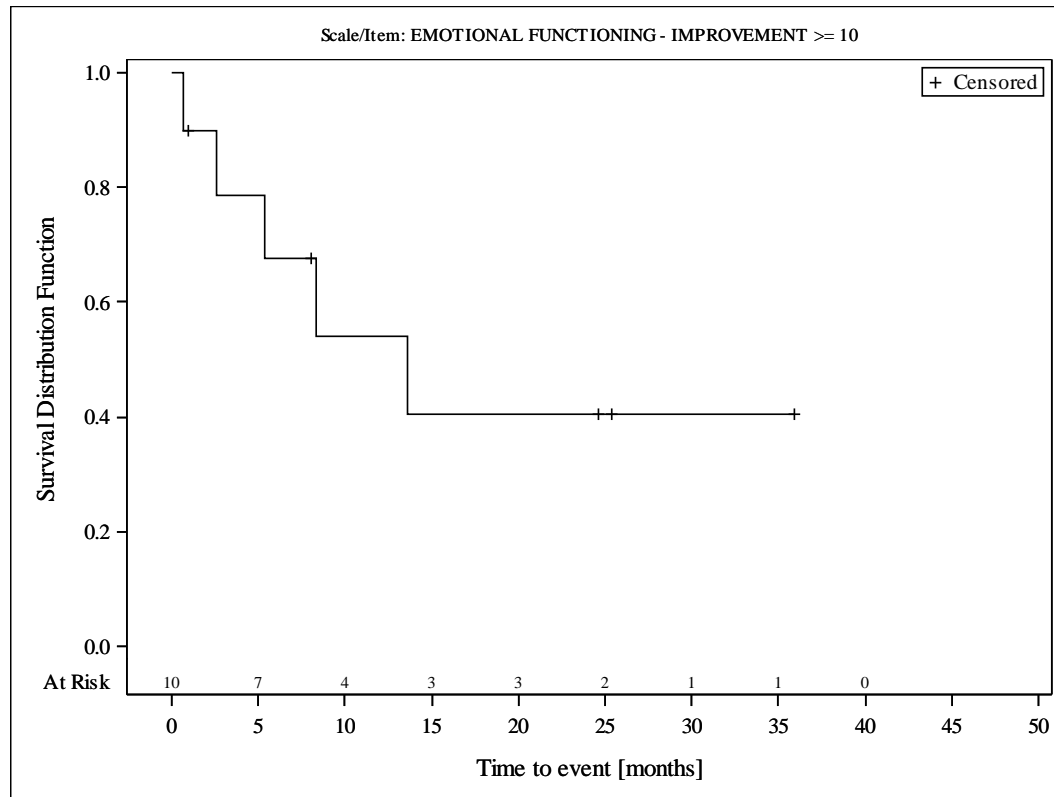


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

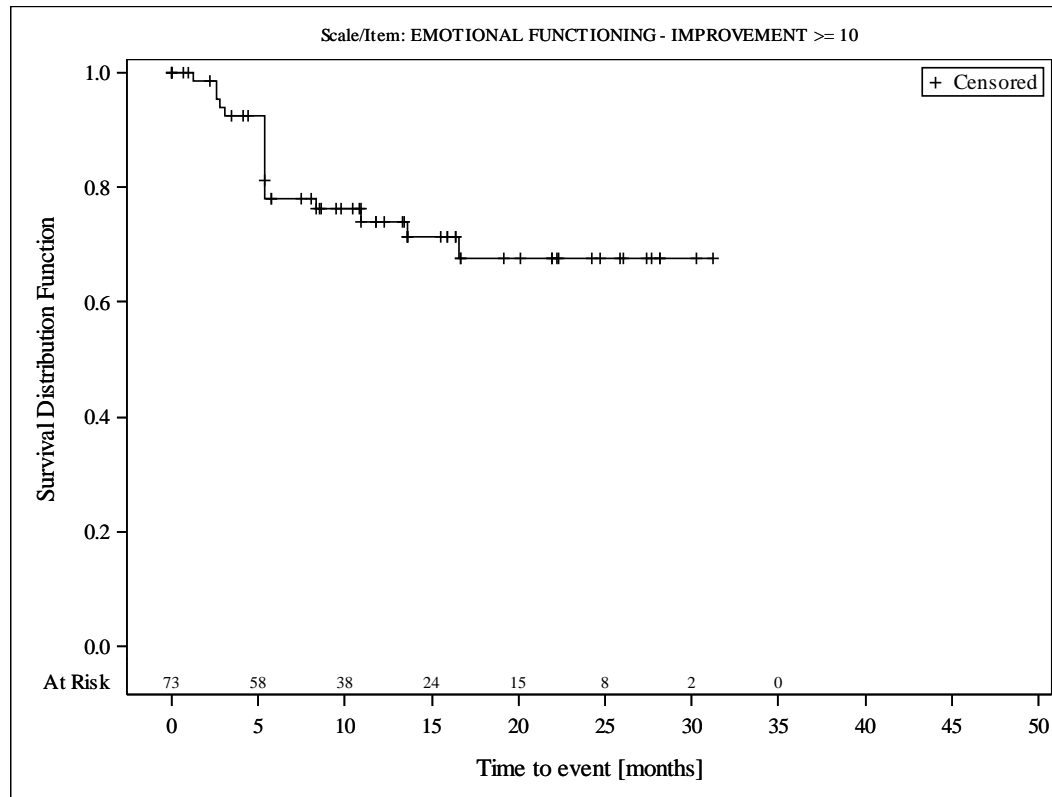


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

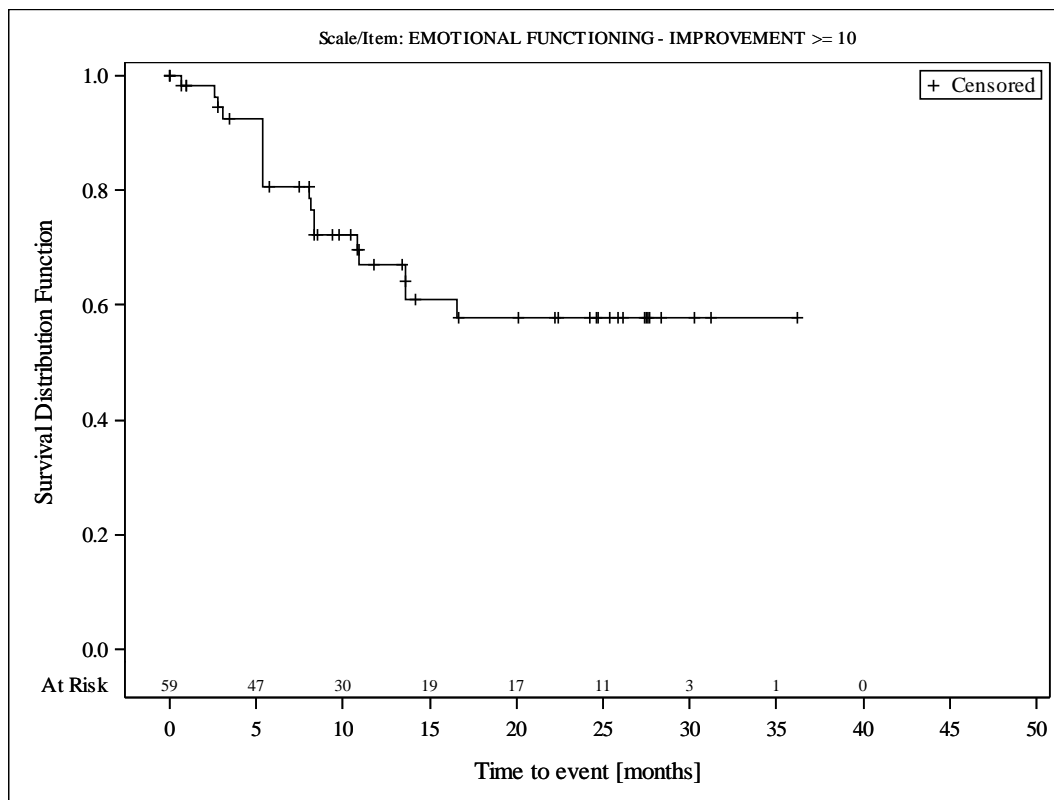


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

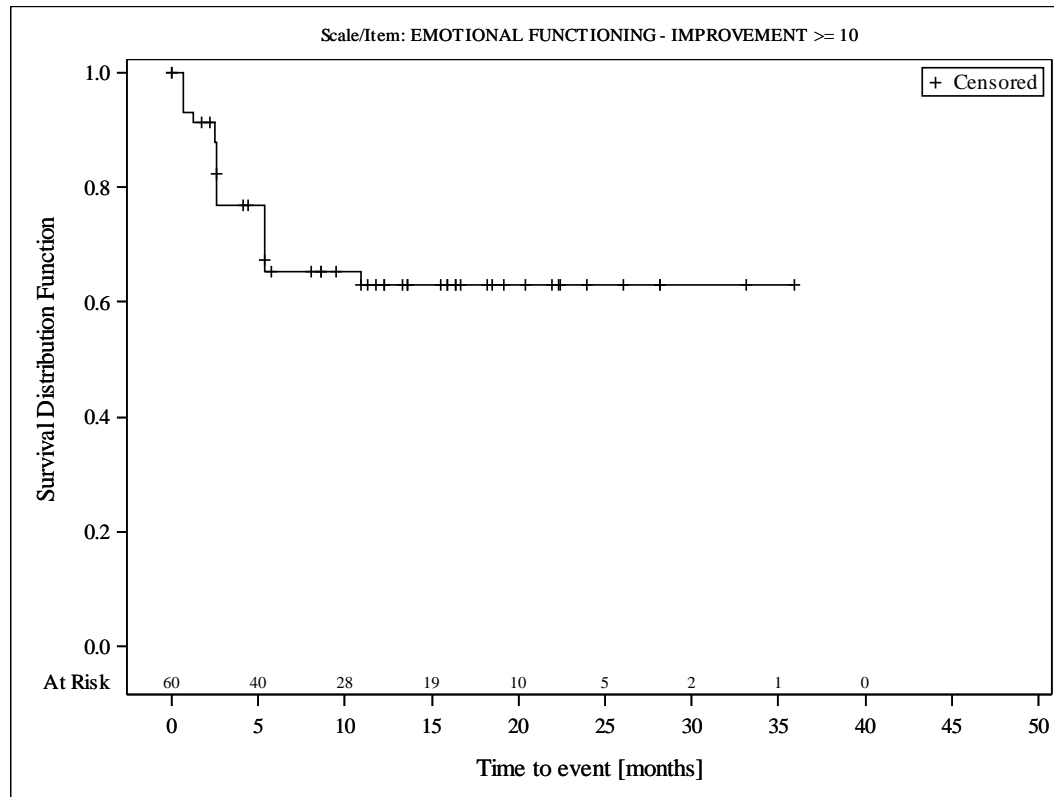


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

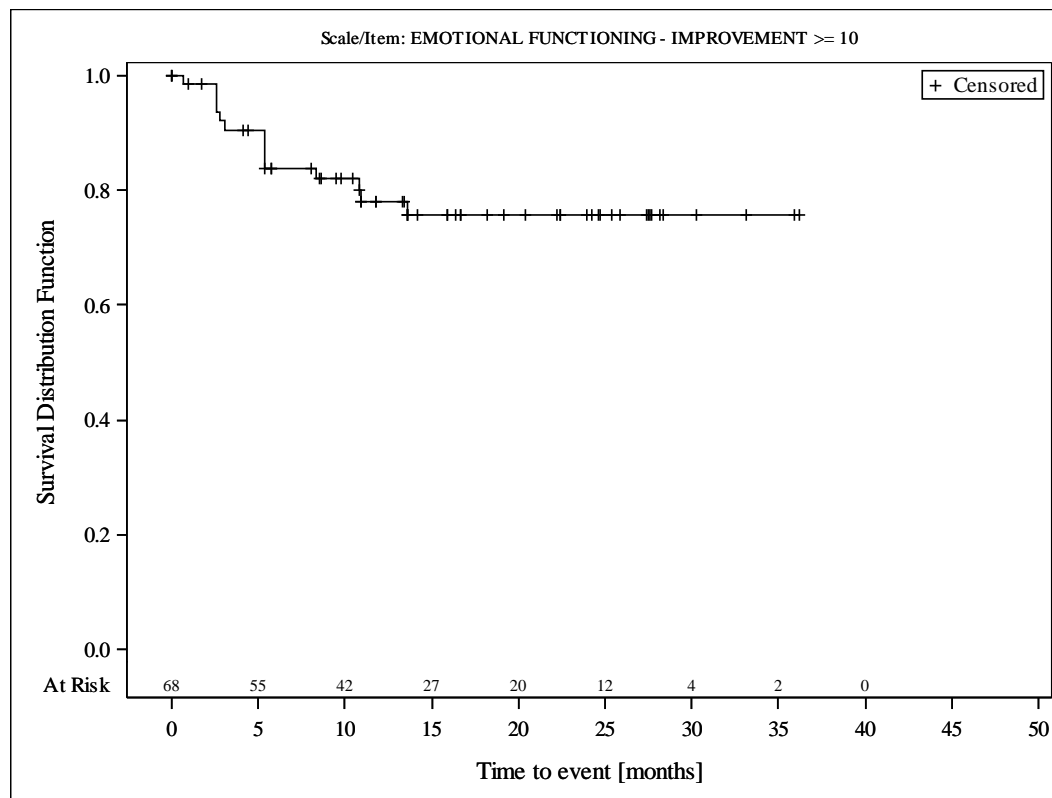


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

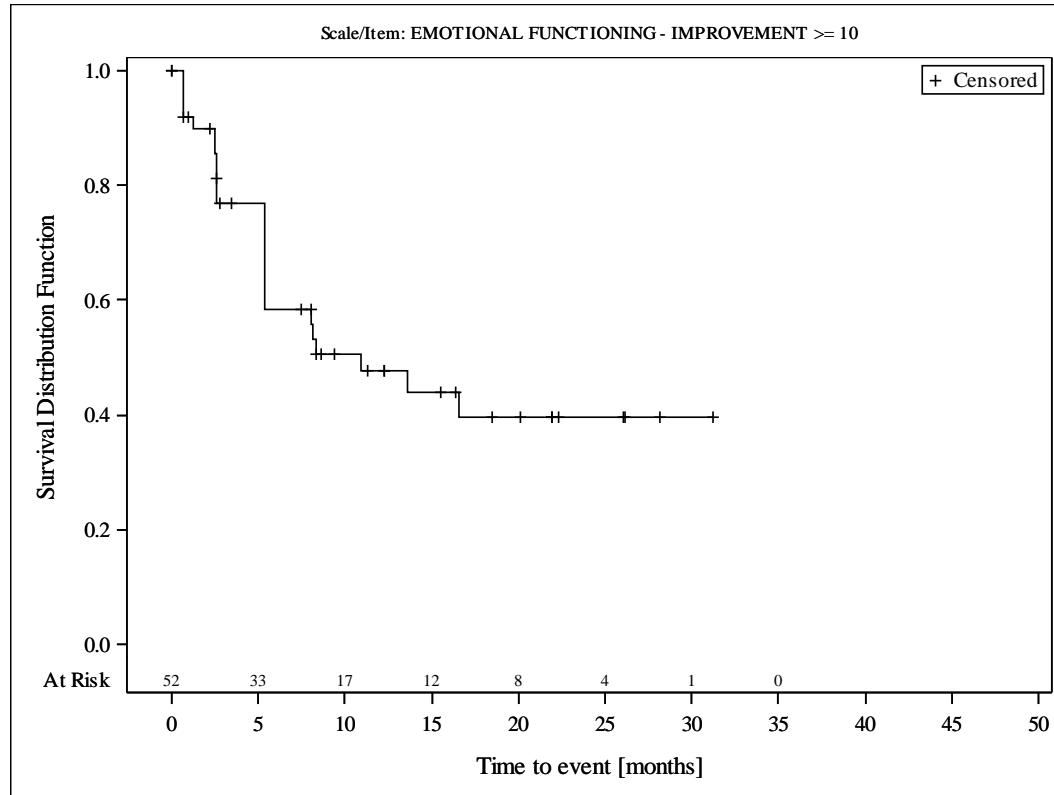


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final

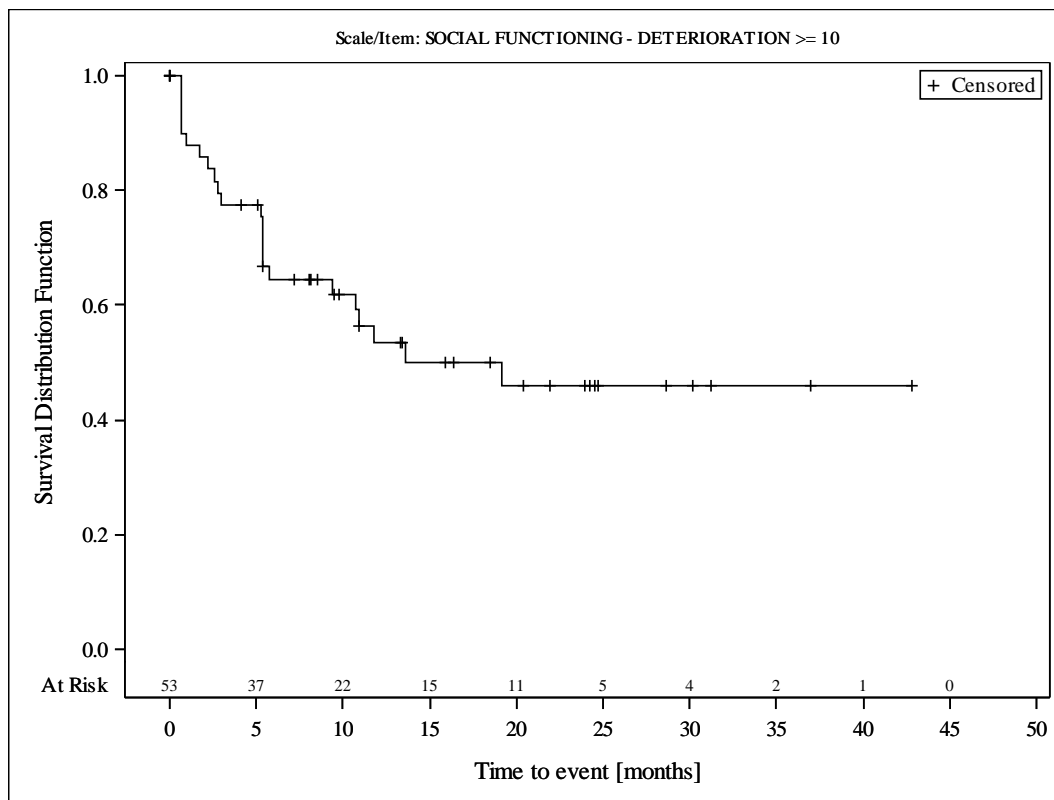


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

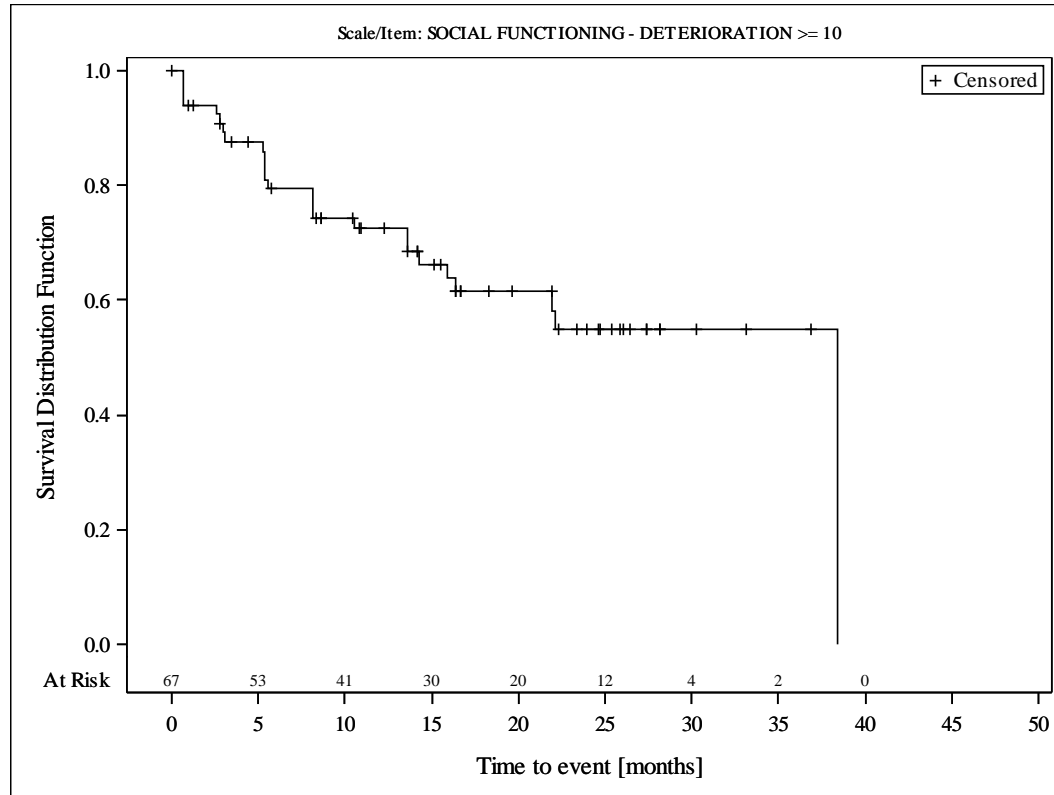


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: >= 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

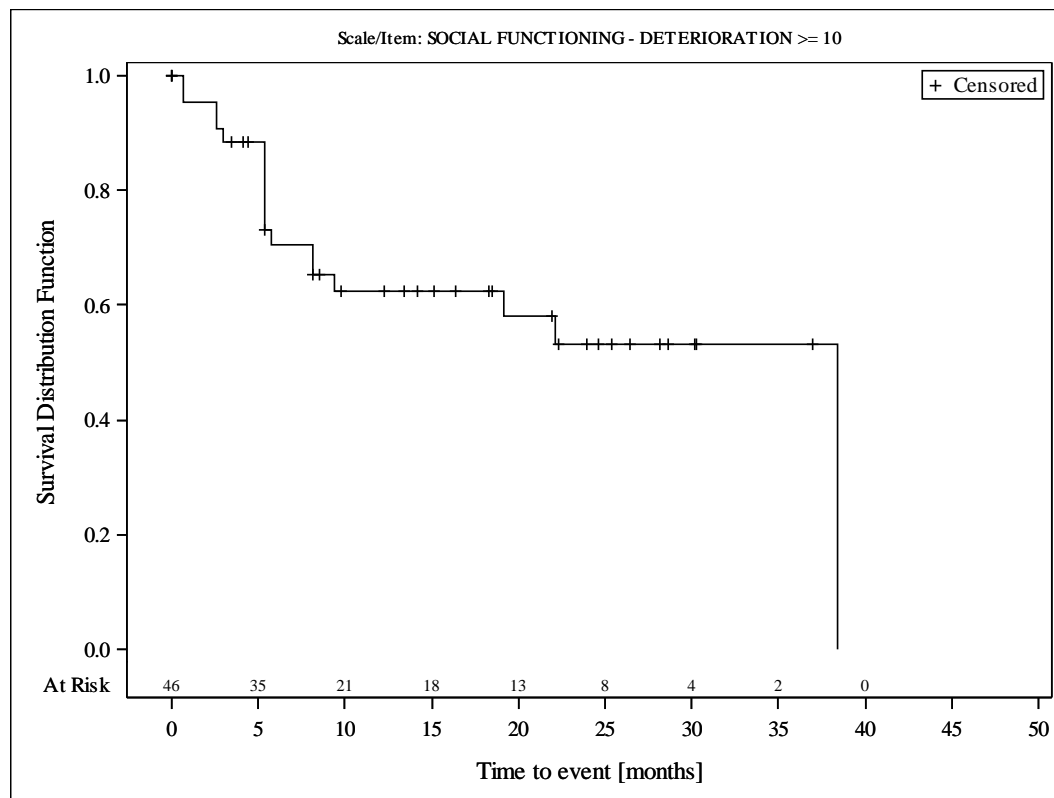


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

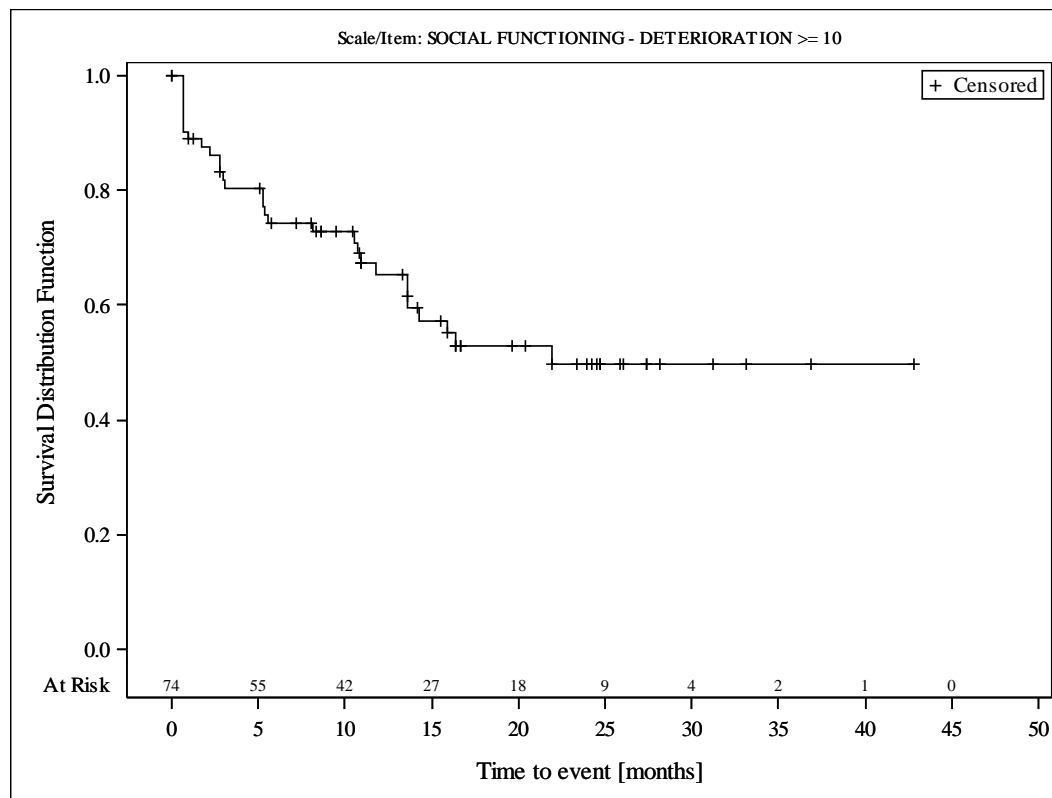


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

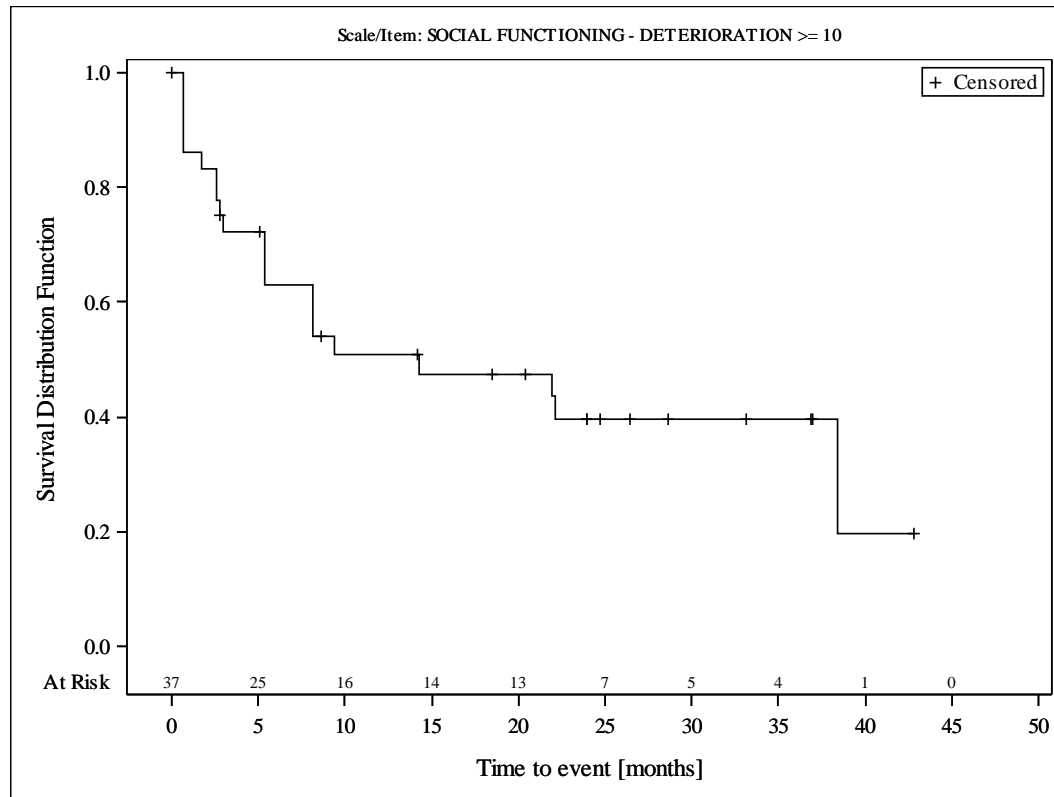


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

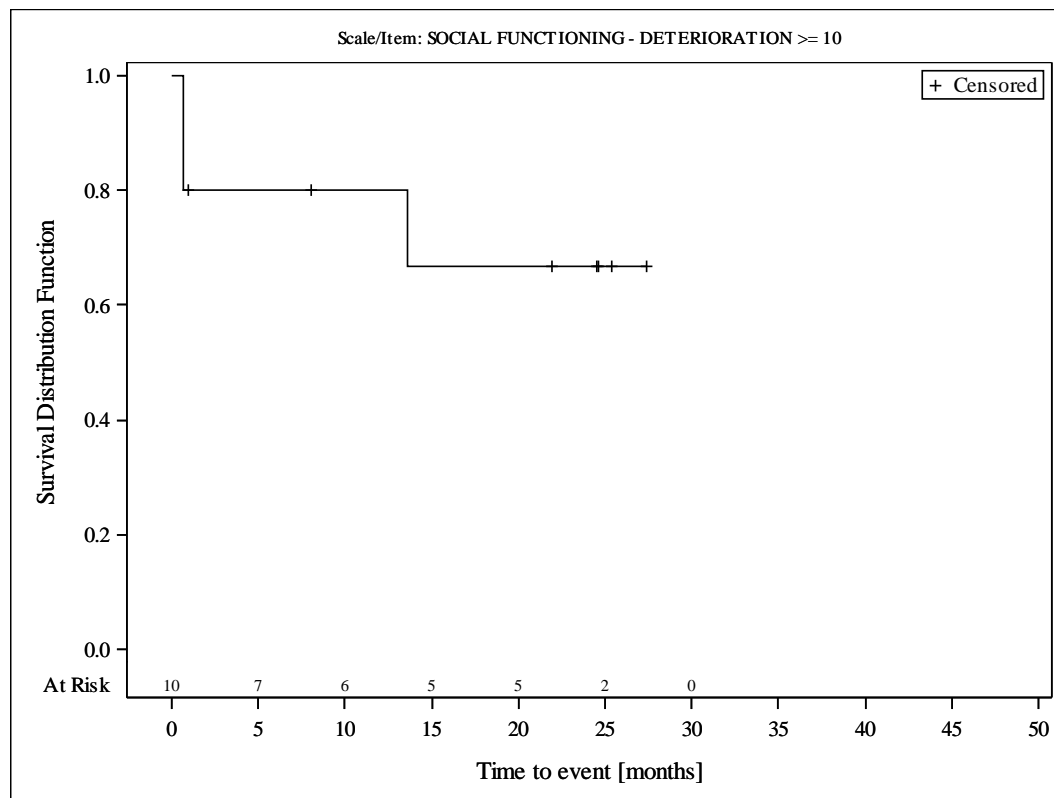


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

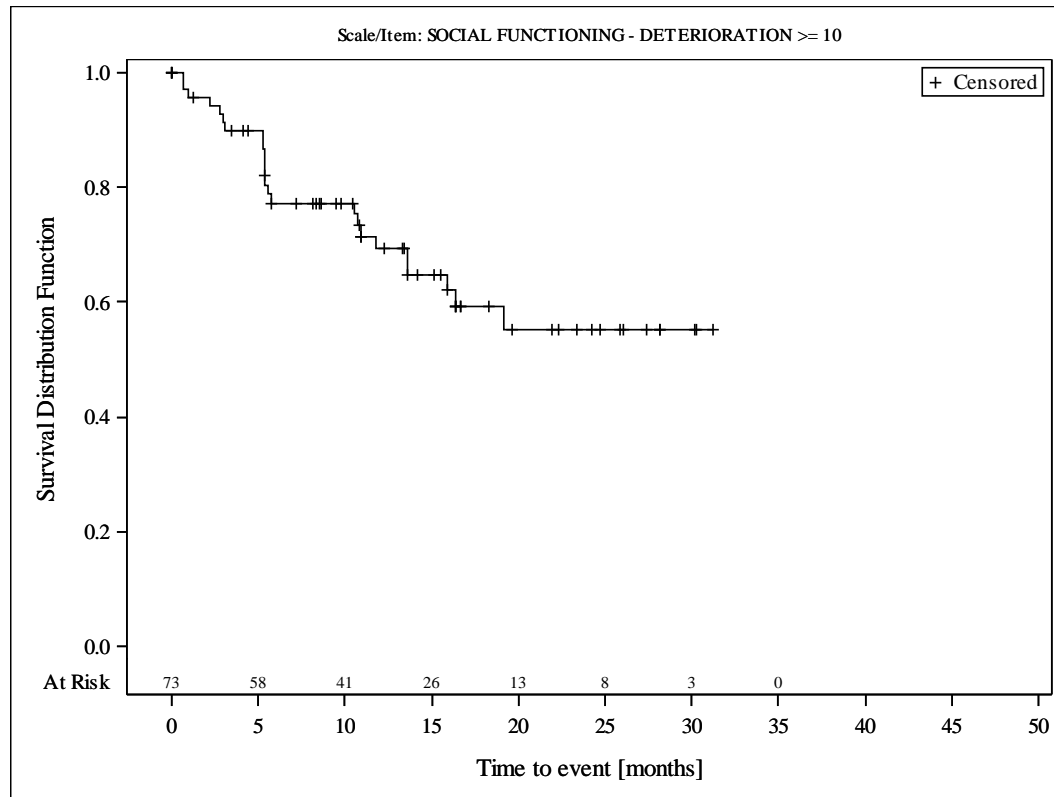


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

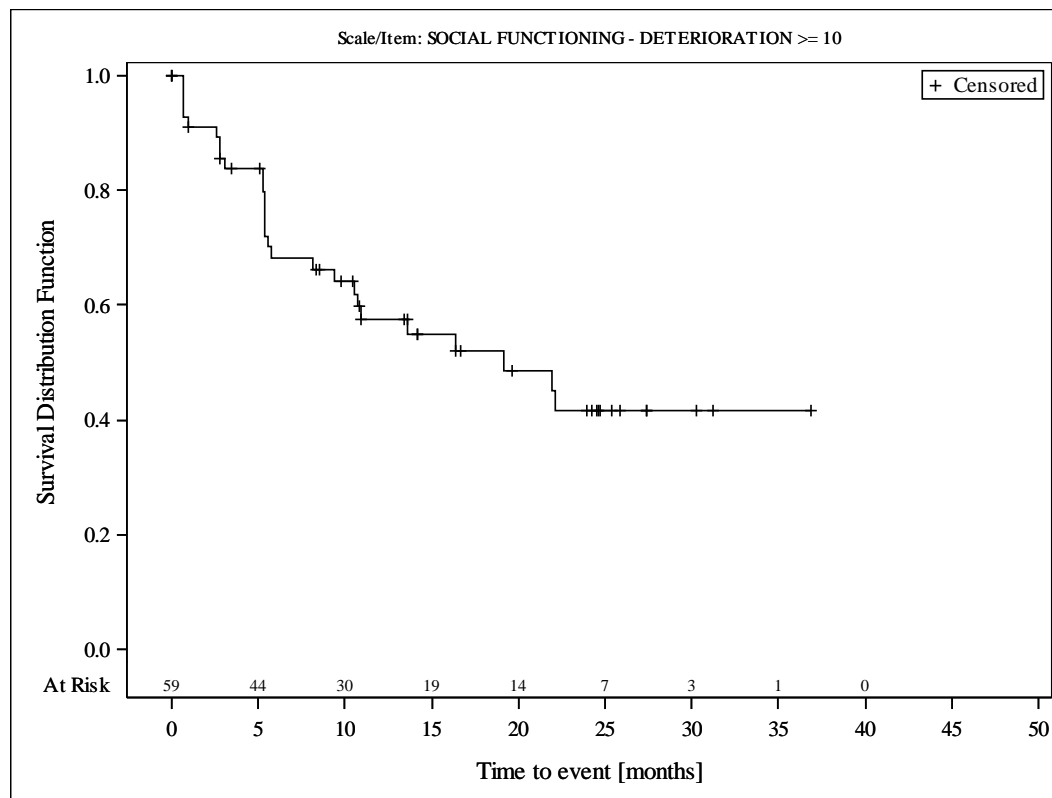


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

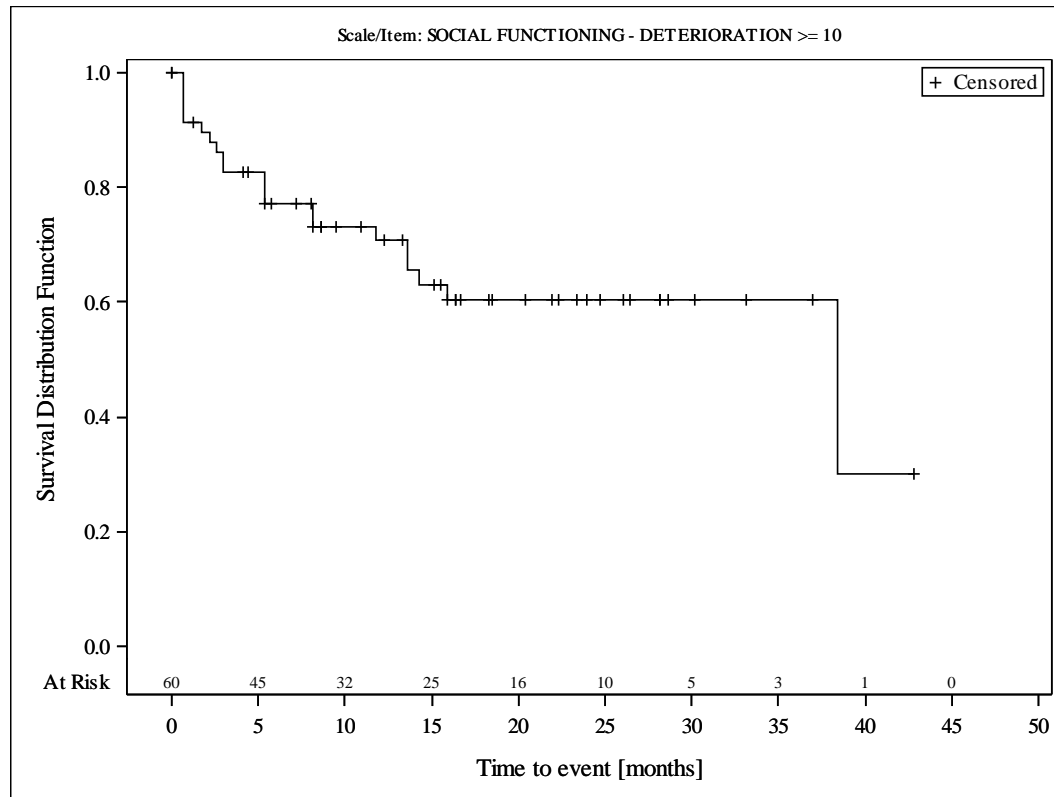


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes >= 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

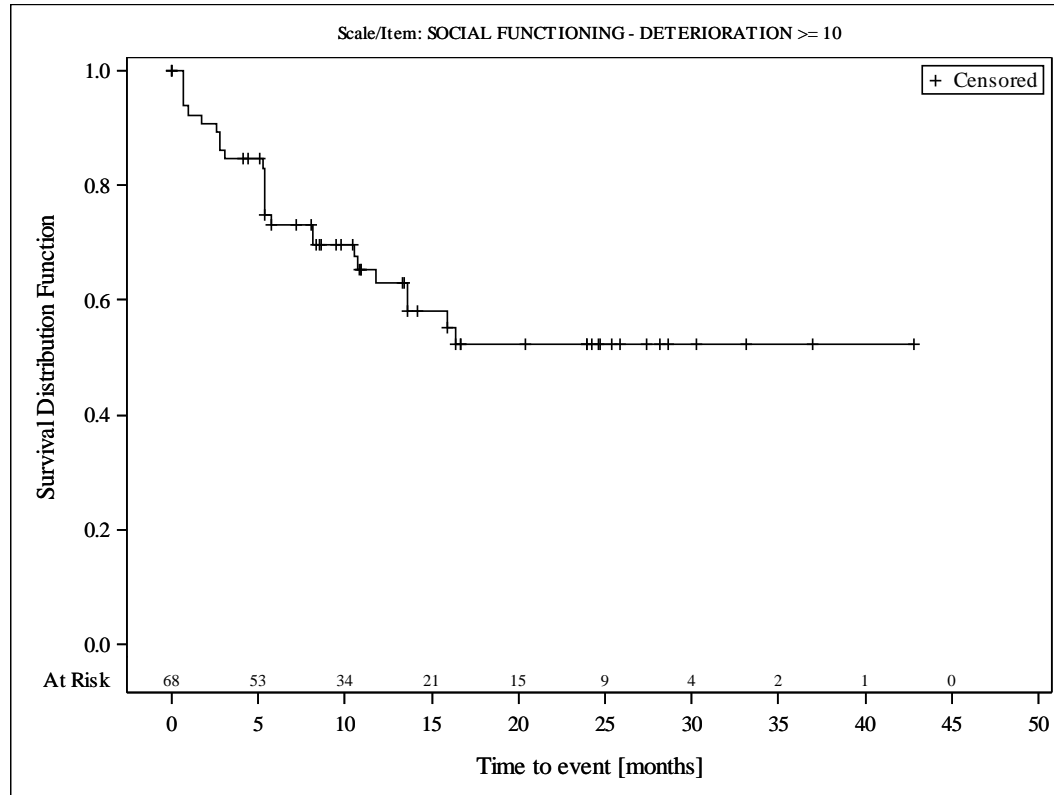


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

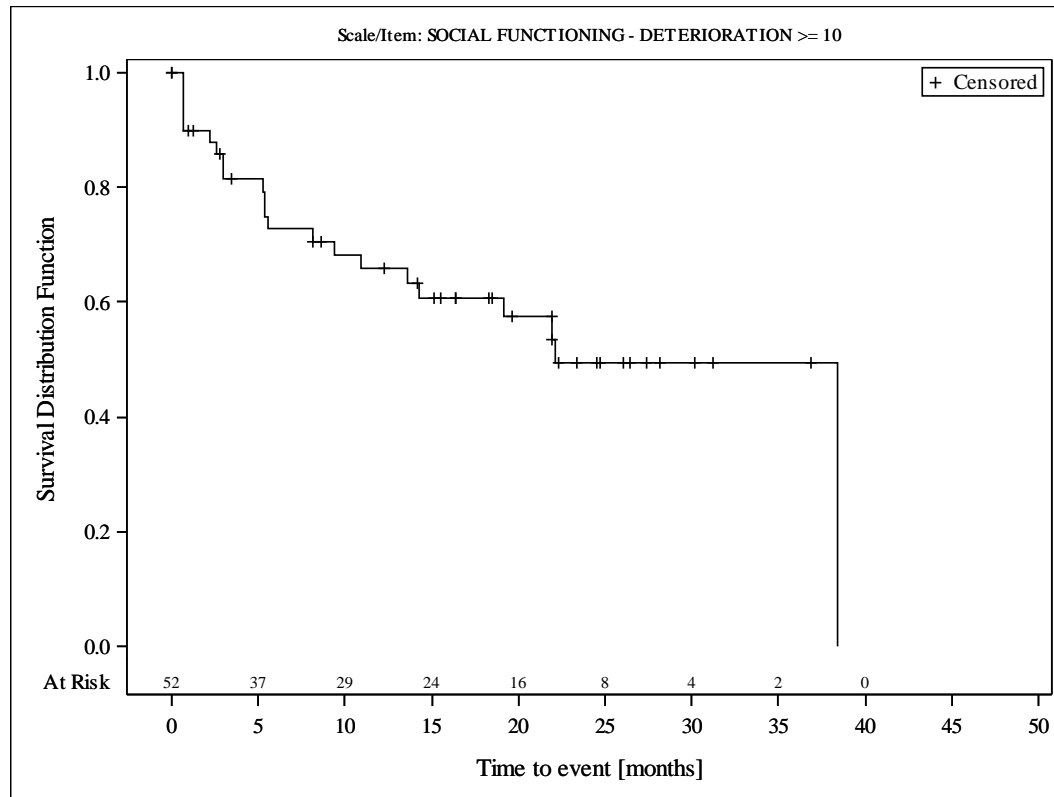


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: >= 25 x 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

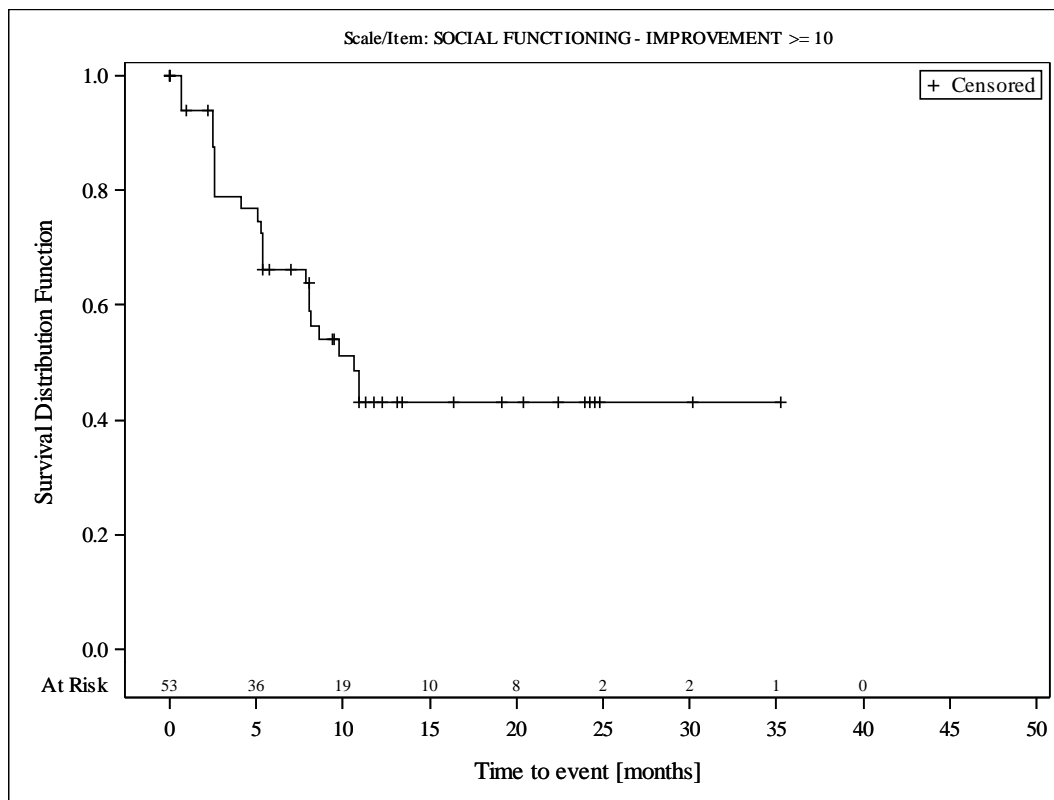


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: < 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

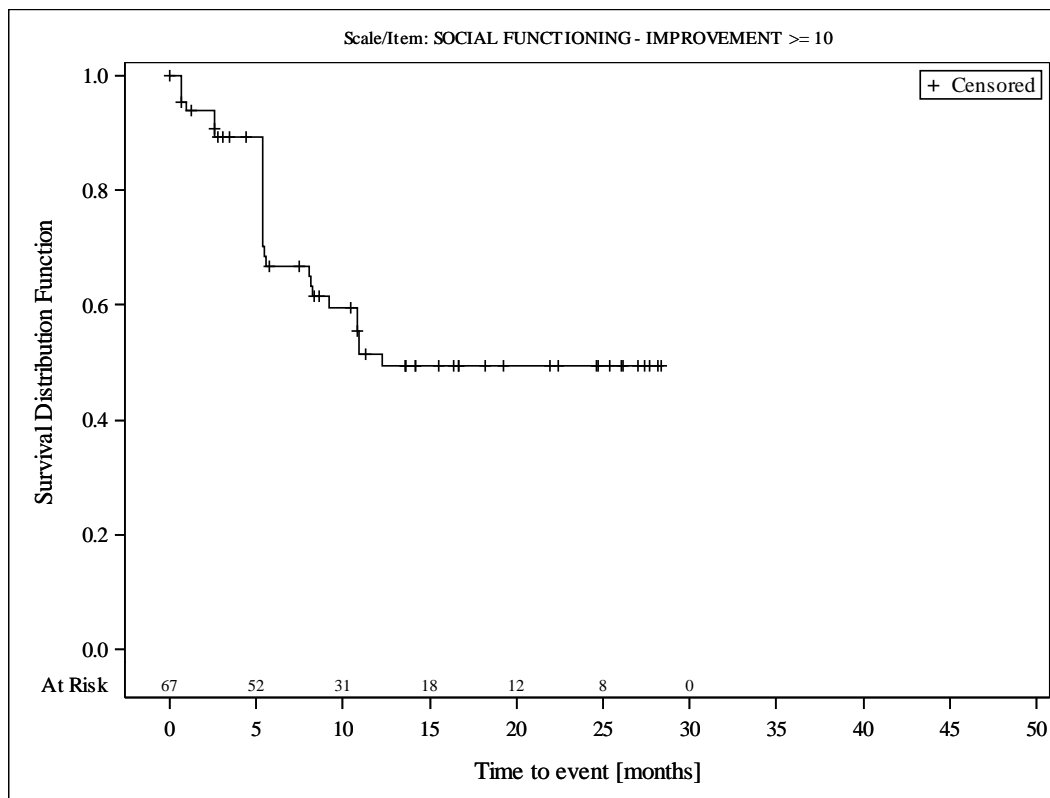


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.1.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Age: \geq 65 years
 All Treated Subjects

Version: Final

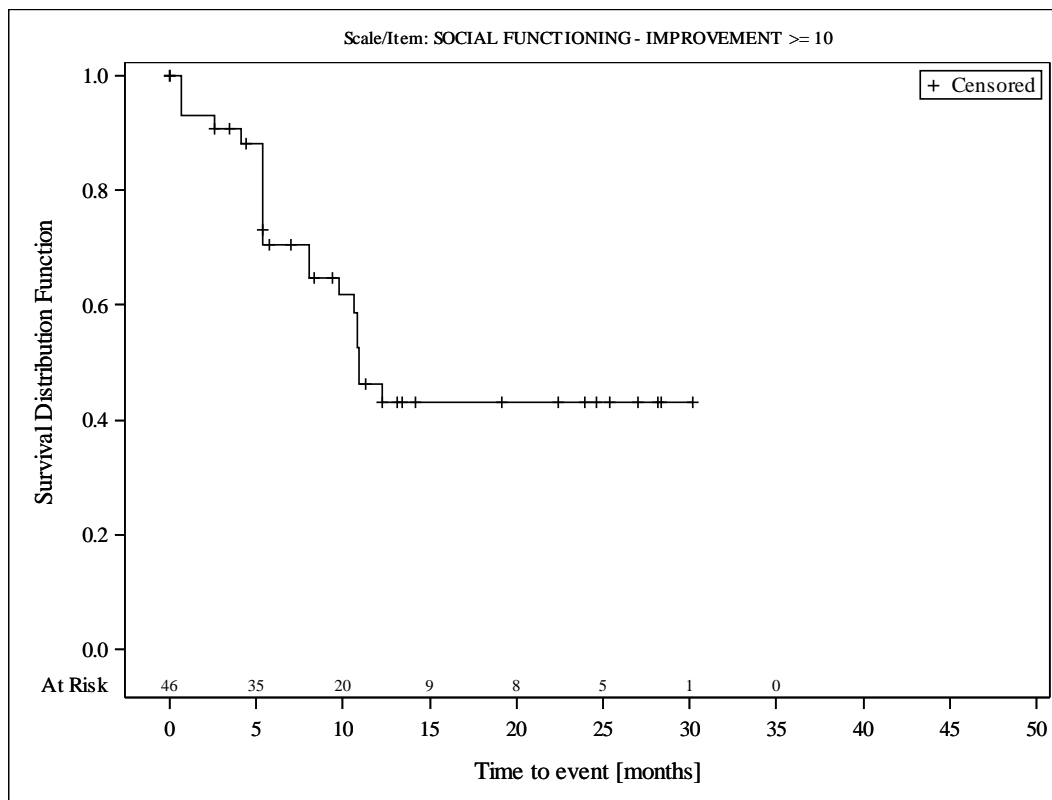


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: female
 All Treated Subjects

Version: Final

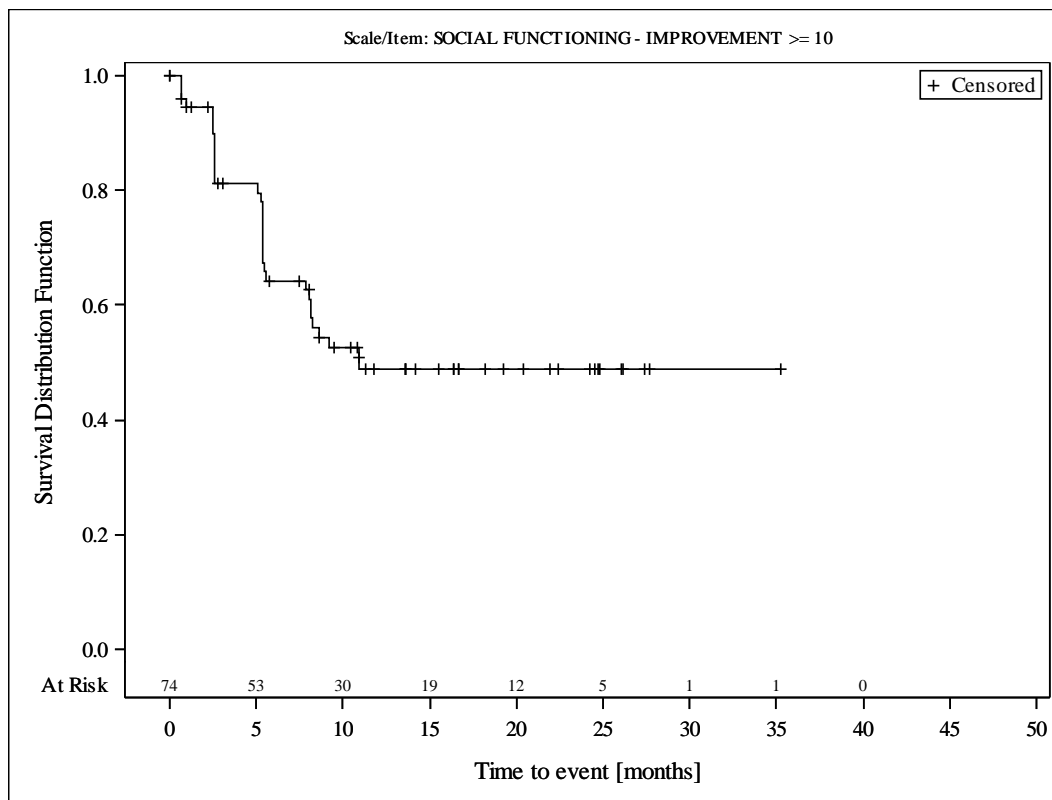


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.2.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Gender: male
 All Treated Subjects

Version: Final

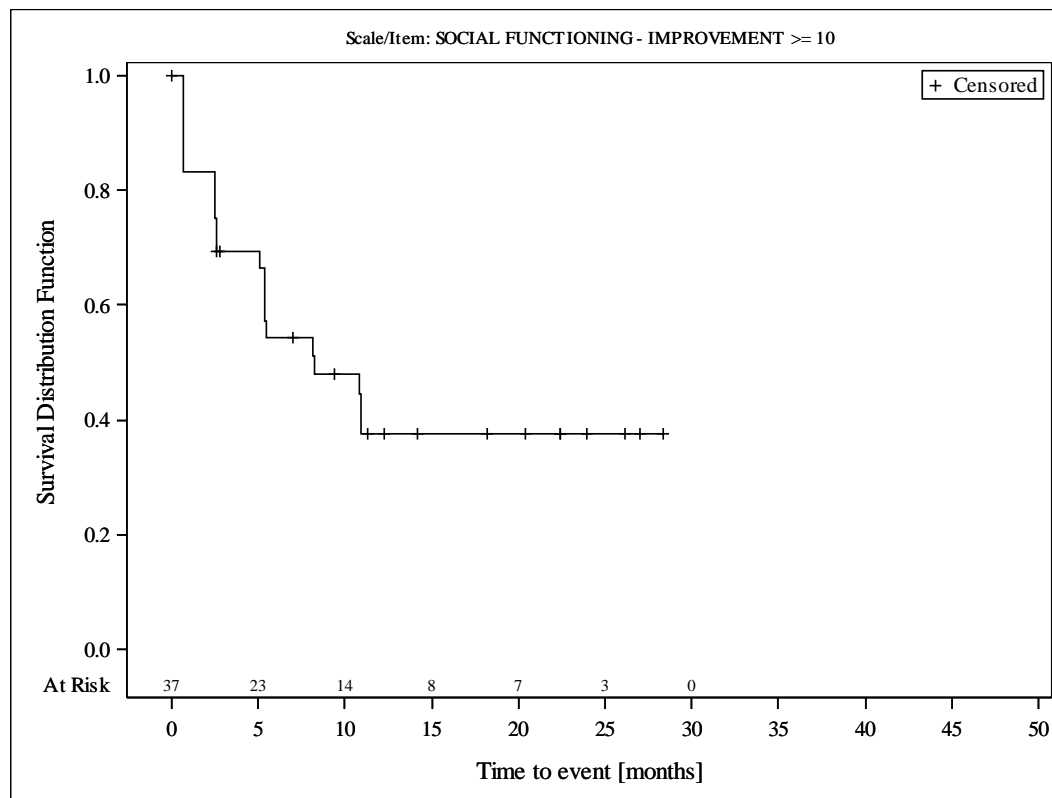


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Europe
 All Treated Subjects

Version: Final

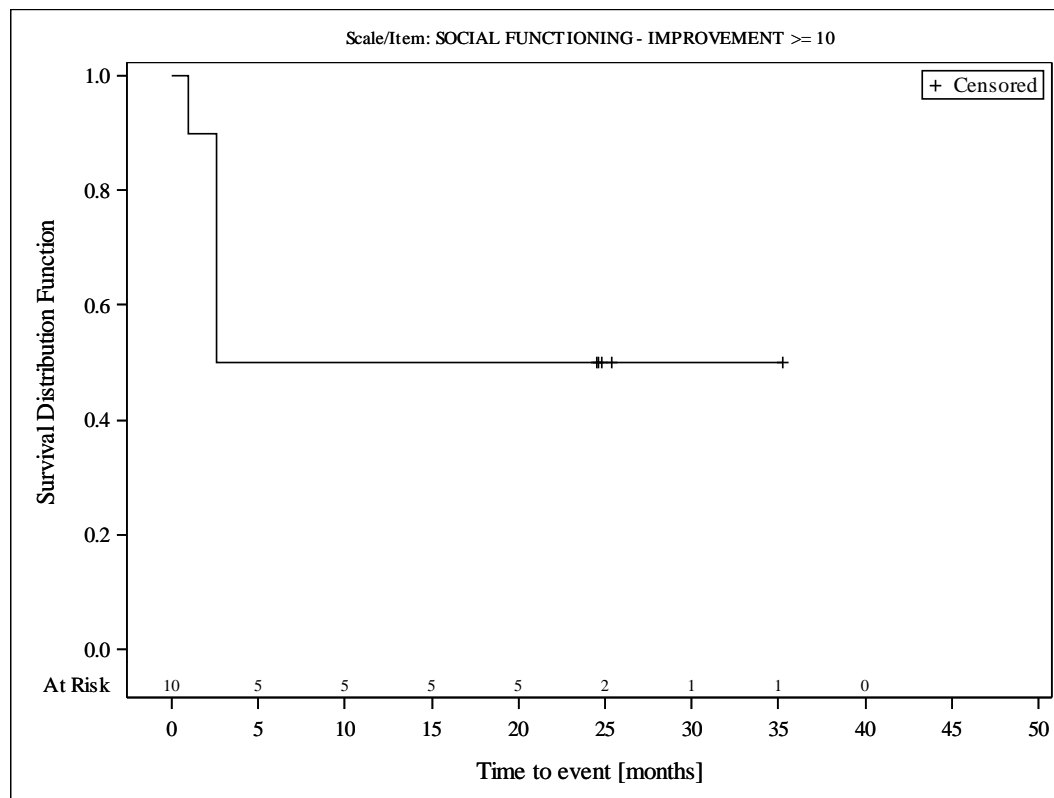


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: Rest of World
 All Treated Subjects

Version: Final

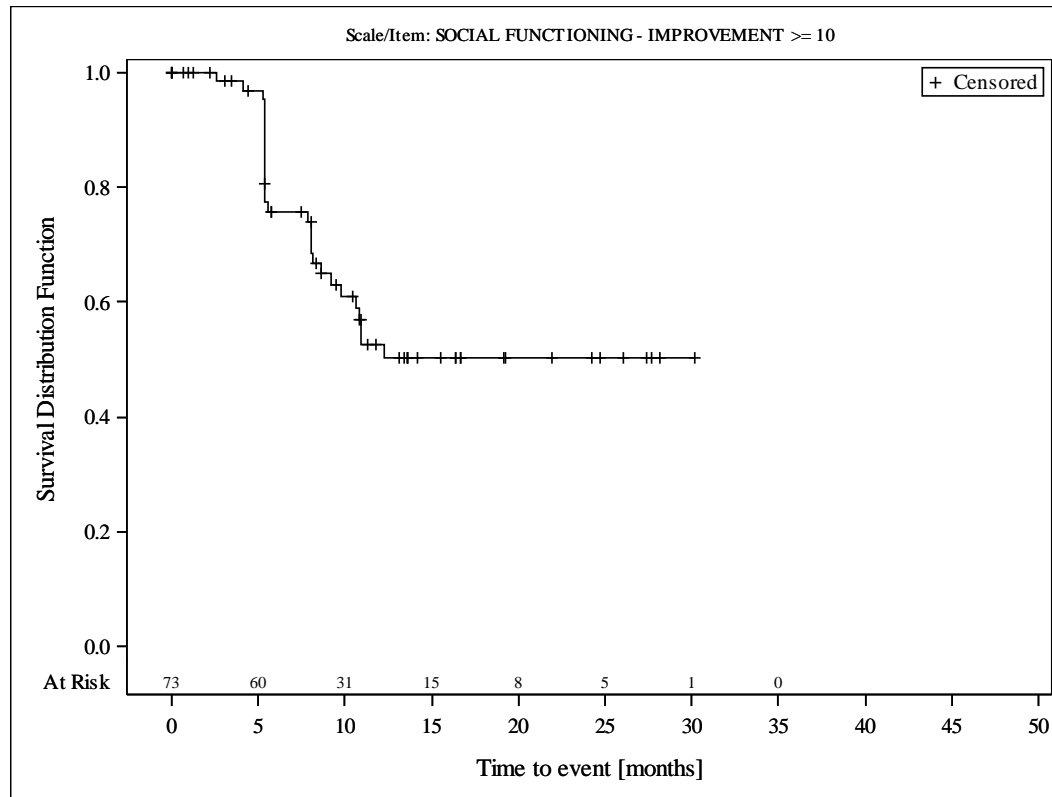


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.3.3
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Geographic region: United States
 All Treated Subjects

Version: Final

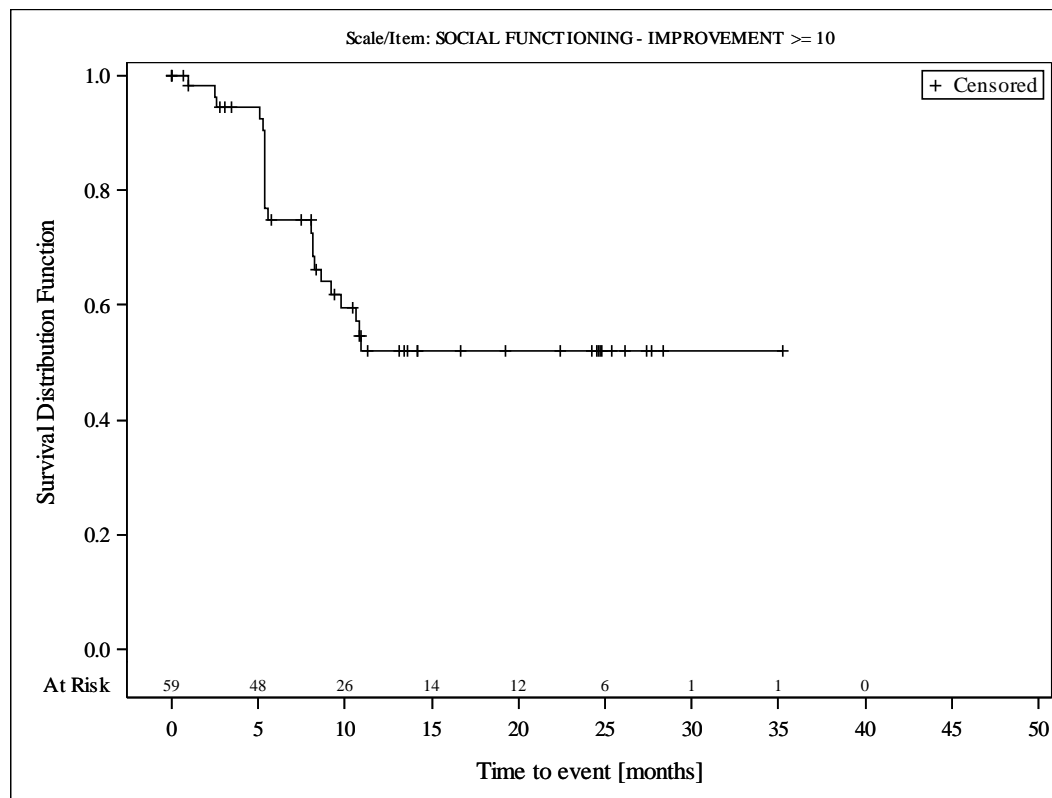


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes < 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

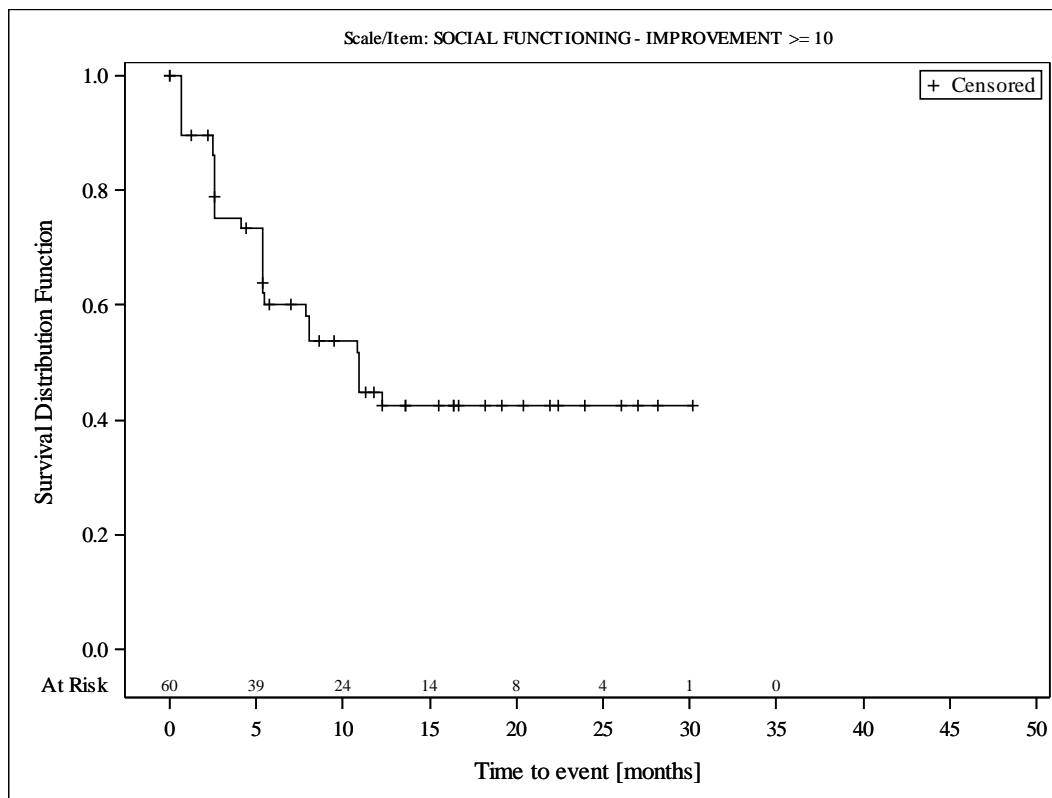


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.4.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline nodal size: nodes \geq 5 cm
 All Treated Subjects

Version: Final

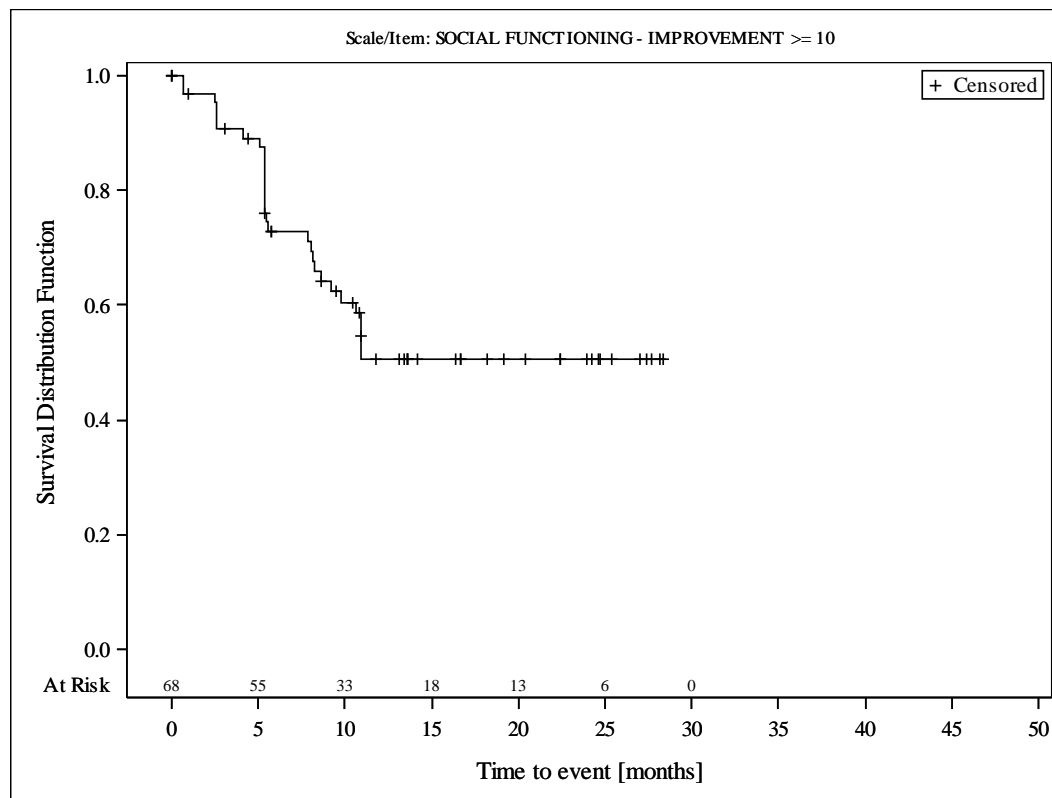


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.1
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up >= 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: < 25 × 10⁹/L
 All Treated Subjects

Version: Final

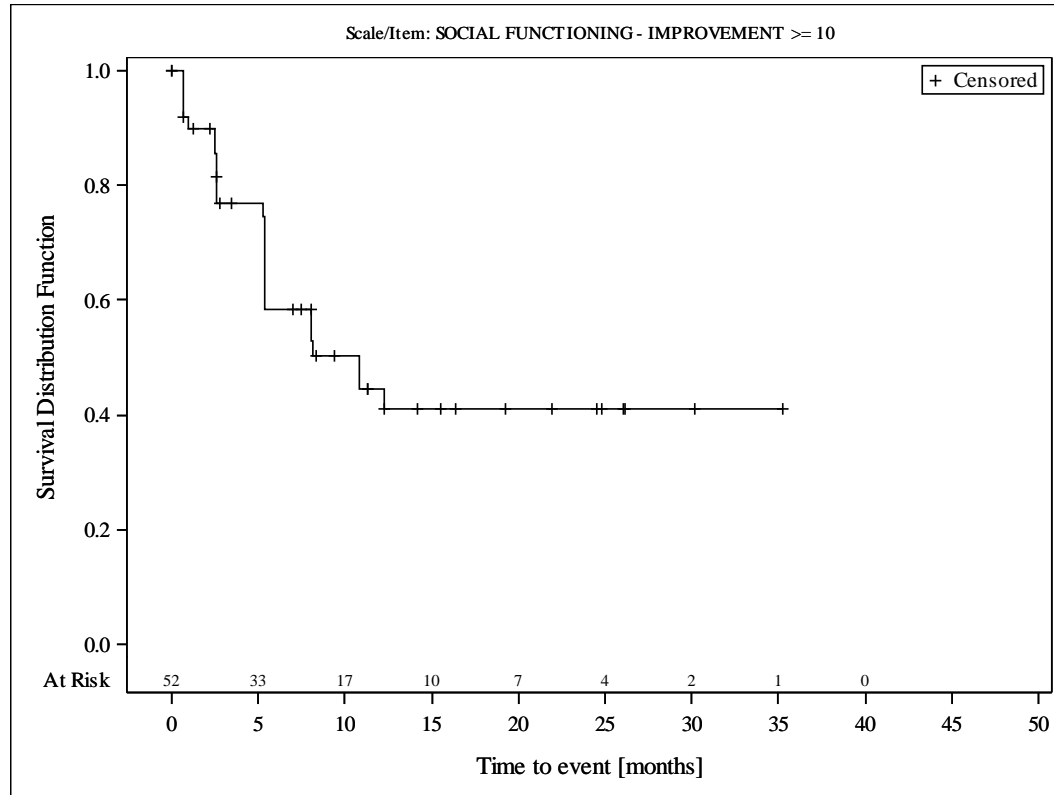


Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

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

Table 14.SP3.3.4.1.5.2
 VENETOCLAX (ABT-199)
 STUDY M13-982 Patients with Ramp-Up \geq 28 days and 17p deletion and/or TP53 mutation and STUDY M14-032 Patients with 17p deletion and/or TP53 mutation
 Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration and Time to Improvement of Health Economic and Patient Reported Outcomes - EORTC QLQ-C30 - Subgroup analysis
 Baseline ALC counts: $\geq 25 \times 10^9/L$
 All Treated Subjects

Version: Final



Subjects were censored at last assessment.
 AbbVie Inc. Clinical Data Cutoff Date: M13-982: 15JUN2017 M14-032: 26JUL2017 Date of Table Generation: 19OCT2018

