

IQWiG-Berichte – Nr. 761

**Venetoclax
(chronische lymphatische
Leukämie; Kombination mit
Rituximab) –**

Addendum zum Auftrag A18-81

Addendum

Auftrag: A19-35
Version: 1.0
Stand: 26.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Rituximab) – Addendum zum Auftrag A18-81

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.04.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-35

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Anne Hüning
- Charlotte Guddat
- Regine Potthast
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Venetoclax, Leukämie – B-Zell – chronische, Nutzenbewertung, NCT02005471

Keywords: Venetoclax, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Benefit Assessment, NCT02005471

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Bewertung der Studie MURANO	2
2.1 Studie MURANO	2
2.2 Ergebnisse der Studie MURANO	4
2.2.1 Betrachtete Endpunkte.....	4
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	6
2.2.3 Ergebnisse.....	8
3 Literatur	14
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	15
Anhang B – Ergebnisse zu B-Symptomen	20
Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven	21
Anhang D – Ergebnisse zu PFS und MRD-Negativität	28
Anhang E – weitere Ergebnisse zum EQ-5D VAS	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	3
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	5
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	10
Tabelle 5: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	15
Tabelle 6: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	17
Tabelle 7: Häufige schwere UEs, CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	18
Tabelle 8: Alle UEs, die zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	19
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität – ergänzende Darstellung zum Endpunkt B-Symptome) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	20
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität – ergänzende Darstellung zu den Endpunkten PFS und MRD-Negativität) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	28
Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität – weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab.....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus der Studie MURANO.....	21
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten eines UE aus der Studie MURANO	22
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten eines SUE aus der Studie MURANO	22
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie MURANO	23
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Abbruch wegen UE aus der Studie MURANO	23
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Übelkeit (PT, UE) aus der Studie MURANO	24
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Erbrechen (PT, UE) aus der Studie MURANO	24
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE) aus der Studie MURANO.....	25
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Appetit vermindert (PT, UE) aus der Studie MURANO	25
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Dyspnoe (PT, UE) aus der Studie MURANO	26
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Ausschlag (PT, UE) aus der Studie MURANO	26
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC, SUE) aus der Studie MURANO	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EOCTR	End of Combination Treatment Response
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MRD	Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins 53
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.04.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-81 (Venetoclax [Kombination mit Rituximab] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Die Dossierbewertung zu Venetoclax in Kombination mit Rituximab kam zu dem Ergebnis, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier vorgelegte Studie MURANO (Studie GO28667) für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab nicht geeignet war, weil im Kontrollarm die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt war [1].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie MURANO in Bezug auf Fragestellung 1 der Dossierbewertung A18-81 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie [CLL] und mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist) und unter Berücksichtigung von im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben beauftragt. Die Studienergebnisse zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben (PFS) und Minimale-Resterkrankung(MRD)-Negativität sollen ergänzend im Anhang dargestellt werden. Die Bewertung erfolgt auf Grundlage des Datenschnitts vom 08.05.2018. Gemäß Stellungnahme des pU zur Dossierbewertung A18-81 handelt es sich hierbei um einen Datenschnitt, der im Laufe des europäischen Zulassungsverfahrens in Absprache mit den Zulassungsbehörden initiiert wurde [2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der Studie MURANO

2.1 Studie MURANO

Die Studie MURANO ist eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene und multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Venetoclax + Rituximab mit Bendamustin + Rituximab. Insgesamt wurden 389 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Venetoclax + Rituximab und Bendamustin + Rituximab randomisiert zugeteilt. Weitere Informationen zum Studiendesign der Studie MURANO und den Interventionen sind in Anhang A der Dossierbewertung A18-81 (Venetoclax [Kombination mit Rituximab]) dargestellt [1].

Die Gesamtpopulation der Studie umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten unabhängig vom 17p-Deletions- bzw. TP53-Mutationsstatus mit rezidivierender oder refraktärer CLL, die mindestens 1 und nicht mehr als 3 Vortherapien erhalten haben. Für die im vorliegenden Addendum betrachtete Fragestellung 1 der Dossierbewertung A18-81 sind Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion und / oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, relevant (Fragestellung 1 der Dossierbewertung A18-81 [1]).

Der pU zieht für die Fragestellung 1 die Daten einer Teilpopulation der Studie MURANO heran. Diese definiert der pU als Patientinnen und Patienten ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation und mit niedrigem Risikostatus gemäß Stratifizierungsfaktor der Studie (Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie oder 24 Monate nach einer Chemoimmuntherapie). Die Teilpopulation umfasst 74 Patientinnen und Patienten im Venetoclax + Rituximab-Arm und 66 Patientinnen und Patienten im Bendamustin + Rituximab-Arm. Angaben zu den Patientencharakteristika dieser Teilpopulation sind Anhang A der Dossierbewertung A18-81 [1] zu entnehmen. Inwieweit die vom pU gebildete Teilpopulation (gleichzeitiges Fehlen einer 17p-Deletion und TP53-Mutation; Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer Chemotherapie) die Fragestellung 1 adäquat abbildet, ist unklar.

Eignung der Studie MURANO

Wie in der Dossierbewertung von A18-81 [1] beschrieben, ist die Studie MURANO für die Bewertung des Zusatznutzens von Venetoclax + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet, weil die Entscheidung für die Therapieoption im Vergleichsarm nicht patientenindividuell getroffen wurde, sondern alle Patientinnen und Patienten in diesem Studienarm einheitlich Bendamustin + Rituximab erhielten. Der pU hat keine stichhaltigen Argumente geliefert, warum die Kombination Bendamustin + Rituximab den weiteren zur Verfügung stehenden Therapieoptionen vorzuziehen ist.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
MURANO	
Mortalität	
Gesamtüberleben	nach Progression alle 6 Monate bis zum Studienende
Morbidität	
B-Symptome	alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate bis zur Progression
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate bis zur Progression
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate bis zur Progression
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate bis zur Progression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate bis zur Progression ^a
<p>a: In die Auswertungen zu den Nebenwirkungen gingen ausschließlich Ereignisse ein, die ab Studienbeginn und bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit Venetoclax bzw. Bendamustin oder 90 Tage nach der letzten Dosis von Rituximab auftraten, je nachdem welcher Zeitraum länger war.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zur Progression erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Studienverlauf

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.05.2018 war die mediane Behandlungsdauer der vom pU gebildeten Teilpopulation im Interventionsarm mehr als 5-mal so lang wie im Vergleichsarm (25,2 Monate versus 4,7 Monate). Dieser Unterschied ergibt sich dadurch, dass im Interventionsarm der Studie im Anschluss an die Kombinationstherapiephase (max. 6 Zyklen von 28 Tagen Dauer) eine Monotherapie mit Venetoclax bis zu einer maximalen Therapiedauer von 2 Jahren ab Beginn der Kombinationstherapie vorgesehen war. Im Kontrollarm war dagegen ausschließlich eine Therapie mit Bendamustin + Rituximab für max. 6 Zyklen von 28 Tagen Dauer vorgesehen.

Abgesehen vom Gesamtüberleben liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern von Endpunkten der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und

Nebenwirkungen vor. Endpunkte dieser Kategorien wurden bis zur Progression beobachtet (siehe Tabelle 1). Die Beobachtungszeit wird bei diesen Endpunkten demnach durch die Progression bestimmt. Die mediane Zeit bis zur Progression beträgt im Interventionsarm 44,3 Monate und in der Kontrollgruppe 24,2 Monate. Basierend auf diesen Unterschieden ist davon auszugehen, dass sich die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen um einen Faktor von etwa 2 unterscheiden.

2.2 Ergebnisse der Studie MURANO

In den folgenden Abschnitten werden auftragsgemäß Ergebnisse aus der Studie MURANO dargestellt. Dies erfolgt auf Basis der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die der pU für Fragestellung 1 in der Dossierbewertung A18-81 vorgelegt hat, und des Datenschnitts vom 08.05.2018.

2.2.1 Betrachtete Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - B-Symptome
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier zur Nutzenbewertung von Venetoclax (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht [3].

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie MURANO für Fragestellung 1 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	B-Symptome	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs
MURANO	ja	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^b
<p>a: keine aussagekräftigen Daten, siehe Abschnitt 2.2.1</p> <p>b: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Übelkeit (PT, UE)“, „Erbrechen (PT, UE)“, „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)“, „Appetit vermindert (PT, UE)“ und „Dyspnoe (PT, UE)“, „Ausschlag (PT, UE)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)“</p> <p>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: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;</p> <p>SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>									

Kommentar zum Endpunkt B-Symptome und zu den vom pU hierzu vorgelegten Operationalisierungen

Mit dem Endpunkt der B-Symptome werden die folgenden Symptome betrachtet: unerklärbarer Gewichtsverlust ($> 10\%$ in ≤ 6 Monaten), Nachtschweiß, unerklärbares Fieber ($> 38^\circ\text{C}$). Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft. Jedoch wurden die vom pU vorgelegten Daten als nicht aussagekräftig eingeschätzt.

Der pU legt zu diesem Endpunkt Auswertungen zu 2 Operationalisierungen vor [3]:

- Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 B-Symptom zu Studienbeginn: Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen nach vorheriger Symptomfreiheit
- Patientinnen und Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn: Zeit bis zum 1. Auftreten von B-Symptomen

Die Operationalisierung Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen wurde ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit B-Symptomen zu Studienbeginn verwendet. Die Zeit bis zum Wiederauftreten umfasst den Zeitraum zwischen dem 1. Tag mit dokumentierter B-Symptomfreiheit und dem 1. Tag, an welchem mindestens ein B-Symptom (wieder) aufgetreten ist. Demnach mussten Patientinnen und Patienten im Studienverlauf zunächst symptomfrei werden, damit sie für das interessierende Ereignis unter Risiko standen. Zeiten von Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf nicht symptomfrei wurden, wurden zum Auswertungsbeginn zensiert und gingen somit faktisch nicht in die Analyse ein. Im vorliegenden Fall scheint die Anzahl der Zensierungen zum Auswertungsbeginn in beiden Behandlungsarmen allerdings gering zu sein (jeweils bei 1 Person). Es ist jedoch anzumerken, dass bei der vorliegenden Auswertung der Zeitraum von der Randomisierung bis zur 1. dokumentierten B-Symptomfreiheit ignoriert wird. Es liegen keine Informationen vor, wie lange der Zeitraum bis zur 1. dokumentierten B-Symptomfreiheit war und ob dieser zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich war. Ein randomisierter Vergleich ist möglicherweise nicht mehr gegeben.

Auswertungen für die Zeit bis zum 1. Auftreten von B-Symptomen erfolgten ausschließlich für Patientinnen und Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn. Dies sind 50 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (68 %) und 42 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (64 %) der vom pU vorgelegten Teilpopulation. Somit erlaubt eine alleinige Betrachtung der Patientinnen und Patienten ohne B-Symptome zu Studienbeginn keine Aussage für alle Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation. Eine Darstellung der Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit oder ohne B-Symptome zu Studienbeginn erfolgt daher lediglich ergänzend in Anhang B.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Mortalität

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt B-Symptome liegen keine aussagekräftigen Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1). Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) wird das Verzerrungspotenzial jeweils aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und einem hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten bzw. einem großen Unterschied dieser Anteile zwischen den Behandlungsgruppen sowie Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen in den Ausgangswerten als hoch eingestuft. Dies wird im Folgenden näher beschrieben:

Der pU erläutert, dass aufgrund eines Fehlers in einer frühen Version des Studienprotokolls in den ersten Studienmonaten im Venetoclax + Rituximab-Arm keine Erhebung dieser Endpunkte zu Studienbeginn vorgenommen wurde, sodass diese für nur 40,5 % der Patientinnen und Patienten in diesem Arm vorliegen; im Bendamustin + Rituximab-Arm sind die Daten zu Studienbeginn dagegen für 93,9 % der Patientinnen und Patienten verfügbar. Es scheint jedoch plausibel, dass die Teilmenge der später rekrutierten Patientinnen und Patienten, für die eine Erhebung zu Studienbeginn vorliegt, strukturgleich mit der Kontrollgruppe ist, sodass die Ergebnisse abweichend vom pU dennoch verwendet werden. In die Gemischtes-Modell-mit-Messwiederholungen(MMRM)-Auswertungen konnten höchstens Patientinnen und Patienten mit Ausgangswert eingehen. Darüber hinaus musste für eine Berücksichtigung in der Auswertung vermutlich jeweils mindestens 1 Wert nach Studienbeginn vorliegen. Auch wenn nicht angegeben ist, wie viele der Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingingen, kann anhand der Angaben pro Erhebungszeitpunkt geschlossen werden, dass von denen mit Ausgangswert, wenn überhaupt, nur wenige nicht berücksichtigt wurden.

Wie bereits beschrieben liegen teilweise deutliche Unterschiede in den Ausgangswerten zwischen den Behandlungsgruppen vor; vermutlich, weil die Erhebung dieser nach Randomisierung in Kenntnis der Gruppenzuteilung erfolgte. Trotz einer Adjustierung bezüglich des Ausgangswerts ist hierdurch ein potenziell verzerrender Aspekt gegeben.

Nebenwirkungen

In die Analysen der UE-Endpunkte gingen laut pU alle Ereignisse ein, die ab Studienbeginn und bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit Venetoclax bzw. Bendamustin oder 90 Tage nach der letzten Dosis von Rituximab auftraten, je nachdem welcher Zeitraum länger war. Im Kontrollarm beträgt die geplante Dauer der Behandlung 6 Zyklen à 28 Tage, während sie im Interventionsarm bis zu 2 Jahre andauern kann; ein frühzeitiger Behandlungsabbruch erfolgt bei Krankheitsprogression oder Auftreten von Toxizitäten. Das bedeutet, dass bei geplanter Behandlung im Kontrollarm Ereignisse bis etwa 8,5 Monate nach Studienbeginn eingingen. Damit ist ein Vergleich der beiden Behandlungsarme nur über diesen Zeitraum der ersten 8,5 Monate möglich, weil danach alle Zeiten der sich noch unter Risiko befindlichen Patientinnen und Patienten des Kontrollarms zensiert werden. Das bedeutet, dass Ereignisse im Interventionsarm nach diesem Zeitpunkt praktisch keinen Einfluss mehr auf das Hazard Ratio (HR) haben. Außerdem gilt, dass die beschriebenen Zensierungen im Kontrollarm nicht informativ sind. Nur Zensierungen, die vor diesem Zeitpunkt erfolgen, basieren vermutlich auf einem frühzeitigen Behandlungsabbruch und können daher informativ sein. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu den UE-Endpunkten (Abbildung 2 bis Abbildung 5) wird ersichtlich, dass im Zeitraum der ersten 8,5 Monate in beiden Behandlungsarmen nur wenige Zensierungen vorliegen. Daher wird eine Verzerrung durch potenziell informative Zensierungen jeweils als unwahrscheinlich angesehen.

Für die Ergebnisse der SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird daher das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial hingegen aufgrund einer fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt weitere spezifische UEs wird das Verzerrungspotenzial bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs aufgrund einer subjektiven Endpunkterhebung als hoch eingestuft, bei schwerwiegenden / schweren UEs als niedrig eingestuft.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 3 und Tabelle 4 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Venetoclax + Rituximab gegenüber Bendamustin + Rituximab zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die häufigen UEs und alle UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang A, die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den betrachteten Endpunkten in Anhang C dargestellt. Ergebnisse zu den Endpunkten PFS und MRD-Negativität sind gemäß Auftrag ergänzend aufgeführt (siehe hierzu Anhang D).

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MURANO					
Mortalität					
Gesamtüberleben	74	n. e. 4 (5,4)	66	n. e. 10 (15,2)	0,32 [0,10; 1,02]; 0,043 ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	74	0,3 [0,1; 0,5] 74 (100)	66	0,1 [0,0; 0,3] 64 (97,0)	–
SUEs	74	n. e. [25,0; n. b.] 28 (37,8)	66	8,8 [8,8; 21,8] 25 (37,9)	0,39 [0,20; 0,76]; 0,005
Abbruch wegen UEs ^c	74	n. e. 12 (16,2) ^d	66	n. e. 7 (10,6)	0,36 [0,09; 1,40]; 0,125
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^c	74	3,1 [1,4; 6,7] 59 (79,7)	66	3,7 [2,1; 10,3] 43 (65,2)	1,04 [0,69; 1,57]; 0,847
Übelkeit (PT, UE)	74	n. e. 13 (17,6)	66	n. e. [2,3; n. b.] 27 (40,9)	0,29 [0,14; 0,59]; < 0,001
Erbrechen (PT, UE)	74	n. e. 7 (9,5)	66	n. e. 11 (16,7)	0,30 [0,10; 0,95]; 0,041
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)	74	n. e. 6 (8,1)	66	n. e. 17 (25,8)	0,29 [0,12; 0,74]; 0,009
Appetit vermindert (PT, UE)	74	n. e. 2 (2,7)	66	n. e. 7 (10,6)	0,12 [0,01; 0,96]; 0,046
Dyspnoe (PT, UE)	74	n. e. 2 (2,7)	66	n. e. 8 (12,1)	0,10 [0,01; 0,83]; 0,033
Ausschlag (PT, UE)	74	n. e. 7 (9,5)	66	n. e. [8,8; n. b.] 9 (13,6)	0,17 [0,04; 0,70]; 0,014
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	74	n. e. 13 (17,6)	66	n. e. [8,8; n. b.] 12 (18,2)	0,33 [0,12; 0,94]; 0,038

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (Fortsetzung)

a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; beim Endpunkt Gesamtüberleben Modell und Test stratifiziert nach geografischer Region; bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen Modell und Test unstratifiziert
b: Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des stratifizierten Log-Rank-Tests und des Cox-Proportional-Hazards-Modells ($p = 0,054$).
c: enthält auch Ereignisse, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden können
d: Ereignisse traten bei 9 Patientinnen und Patienten während der Aufdosierungsphase auf, bei 3 Patientinnen und Patienten während der Kombinationstherapiephase.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Rituximab			Bendamustin + Rituximab			Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung EOCTR- Visite MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung EOCTR- Visite MW ^b (SE)	
MURANO							
Morbidität							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^c	k. A.	75,17 (17,57)	9,21 (2,53)	k. A.	70,29 (19,51)	3,67 (1,78)	5,54 [-0,54; 11,63]; 0,074
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^d							
Fatigue	k. A.	26,67 (23,63)	-8,16 (3,55)	k. A.	34,05 (24,63)	-8,21 (2,51)	0,04 [-8,50; 8,59]; 0,992
Übelkeit / Erbrechen	k. A.	1,11 (4,23)	-0,52 (1,85)	k. A.	6,18 (14,23)	-1,56 (1,31)	1,05 [-3,42; 5,52]; 0,646
Schmerzen	k. A.	7,78 (14,34)	-0,46 (2,60)	k. A.	13,17 (21,58)	-1,10 (1,84)	0,64 [-5,61; 6,89]; 0,841
Dyspnoe	k. A.	16,67 (24,37)	-10,80 (4,11)	k. A.	22,04 (26,95)	-6,68 (2,90)	-4,12 [-14,00; 5,76]; 0,413
Schlaflosigkeit	k. A.	18,89 (20,87)	-4,58 (5,02)	k. A.	28,96 (29,49)	3,91 (3,58)	-8,49 [-20,60; 3,62]; 0,169
Appetitlosigkeit	k. A.	3,33 (10,17)	-7,56 (3,76)	k. A.	20,97 (27,15)	-1,65 (2,67)	-5,92 [-15,00; 3,17]; 0,202
Obstipation	k. A.	3,33 (10,17)	0,38 (3,45)	k. A.	11,48 (21,85)	-0,81 (2,45)	1,19 [-7,13; 9,51]; 0,779

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Rituximab			Bendamustin + Rituximab			Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung EOCTR- Visite MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung EOCTR- Visite MW ^b (SE)	
MURANO							
Diarrhö	k. A.	4,44 (11,52)	12,64 (3,87)	k. A.	13,89 (23,20)	1,91 (2,77)	10,74 [-1,37; 20,10]; 0,025 Hedges' g [95 %-KI] ^c : 0,50 [0,05; 0,94]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen ^d							
allgemeiner Gesund- heitszustand	k. A.	71,11 (19,42)	9,48 (3,56)	k. A.	64,62 (20,62)	2,85 (2,52)	6,63 [-1,94; 15,19]; 0,129
körperliche Funktion	k. A.	87,78 (15,17)	2,07 (2,24)	k. A.	84,81 (17,15)	0,92 (1,58)	1,15 [-4,23; 6,53]; 0,674
Rollenfunktion	k. A.	87,78 (19,04)	4,75 (3,52)	k. A.	79,03 (25,24)	2,62 (2,49)	2,13 [-6,34; 10,61]; 0,622
kognitive Funktion	k. A.	90,00 (16,14)	1,48 (3,55)	k. A.	87,43 (16,00)	-3,31 (2,51)	4,79 [-3,75; 13,34]; 0,271
emotionale Funktion	k. A.	81,11 (18,82)	7,49 (2,83)	k. A.	80,87 (21,37)	2,19 (2,00)	5,30 [-1,50; 12,11]; 0,126
soziale Funktion	k. A.	90,56 (16,77)	2,53 (3,31)	k. A.	85,52 (21,83)	-0,80 (2,34)	3,34 [-4,62; 11,30]; 0,411
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MW und SE (Änderung EOCTR-Visite pro Behandlungsgruppe) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn</p> <p>c: Positive Werte bedeuten eine Verbesserung.</p> <p>d: Bei den Symptomskalen bedeuten niedrige Werte eine bessere Symptomatik (negative Änderung: Verbesserung), bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeuten hohe Werte eine höhere Lebensqualität (positive Änderung: Verbesserung).</p> <p>e: eigene Berechnung basierend auf MD- und KI-Schätzung des MMRM unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten mit Ausgangswert (30 [Venetoclax + Rituximab] vs. 60 [Bendamustin + Rituximab]) in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>EOCTR: End of Combination Treatment Response; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Mortalität

Gesamtüberleben

Beim Gesamtüberleben unterscheiden sich die Ergebnisse des stratifizierten Log-Rank-Tests ($p = 0,043$) von denen des Cox-Proportional-Hazards-Modells ($p = 0,054$) hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz. Der stratifizierte Log-Rank-Test war laut statistischem Analyseplan präspezifiziert und wird daher vorrangig dargestellt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Morbidität

B-Symptome

Für den Endpunkt B-Symptome liegen keine aussagekräftigen Daten vor. Daraus ergibt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels Symptomskalen des Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Obstipation zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionskalen EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionskalen des Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse beziehen sich maximal auf die ersten 8,5 Monate nach Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 2.2.2).

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UEs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Übelkeit, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Ausschlag und Dyspnoe

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], SUE), Übelkeit, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Ausschlag und Dyspnoe (jeweils bevorzugter Begriff [PT], UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

Appetit vermindert, Erbrechen

Für die Endpunkte Appetit vermindert und Erbrechen (jeweils PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab. Allerdings ist der Vorteil jeweils nicht mehr als geringfügig.

Zusammenfassung

Insgesamt zeigen sich Effekte ausschließlich zum Vorteil von Venetoclax + Rituximab im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Rituximab): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-81 [online]. 27.02.2019 [Zugriff: 14.03.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 729). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-81_Venetoclax_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. AbbVie Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 729: Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie; Kombination mit Rituximab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-81. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AbbVie Deutschland. Venetoclax (Venclyxto): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 22.11.2018 [Zugriff: 15.04.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/#dossier>.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 5: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Rituximab N = 74	Bendamustin + Rituximab N = 66
MURANO		
Gesamtrate UEs	74 (100,0)	64 (97,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	51 (68,9)	40 (60,6)
Anaemie	12 (16,2)	13 (19,7)
febrile Neutropenie	2 (2,7)	7 (10,6)
Neutropenie	42 (56,8)	26 (39,4)
Thrombozytopenie	10 (13,5)	11 (16,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (62,2)	44 (66,7)
Obstipation	10 (13,5)	14 (21,2)
Diarrhoe	33 (44,6)	13 (19,7)
Uebelkeit	13 (17,6)	27 (40,9)
Erbrechen	7 (9,5)	11 (16,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (50,0)	36 (54,5)
Ermuedung	14 (18,9)	16 (24,2)
Fieber	8 (10,8)	13 (19,7)
Erkrankungen des Immunsystems	11 (14,9)	7 (10,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Rituximab N = 74	Bendamustin + Rituximab N = 66
MURANO		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (79,7)	40 (60,6)
Bronchitis	9 (12,2)	5 (7,6)
Nasopharyngitis	13 (17,6)	4 (6,1)
Infektion der oberen Atemwege	14 (18,9)	13 (19,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (20,3)	20 (30,3)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	6 (8,1)	17 (25,8)
Untersuchungen	23 (31,1)	18 (27,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (35,1)	17 (25,8)
Appetit vermindert	2 (2,7)	7 (10,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	20 (27,0)	18 (27,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (13,5)	8 (12,1)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (29,7)	20 (30,3)
Kopfschmerz	10 (13,5)	7 (10,6)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (12,2)	8 (12,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	29 (39,2)	25 (37,9)
Husten	15 (20,3)	12 (18,2)
Dyspnoe	2 (2,7)	8 (12,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24 (32,4)	19 (28,8)
Ausschlag	7 (9,5)	9 (13,6)
Gefaesserkrankungen	11 (14,9)	10 (15,2)
Hypertonie	8 (10,8)	1 (1,5)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 6: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Rituximab N = 74	Bendamustin + Rituximab N = 66
MURANO		
Gesamtrate SUEs	28 (37,8)	25 (37,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (5,4)	9 (13,6)
febrile Neutropenie	2 (2,7)	6 (9,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (4,1)	5 (7,6)
Fieber	1 (1,4)	5 (7,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (17,6)	12 (18,2)
Pneumonie	5 (6,8)	4 (6,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (5,4)	4 (6,1)
<p>a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 7: Häufige schwere UEs, CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Rituximab N = 74	Bendamustin + Rituximab N = 66
MURANO		
Gesamtrate schwere UEs, CTCAE-Grad ≥ 3	59 (79,7)	43 (65,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	45 (60,8)	32 (48,5)
Anaemie	8 (10,8)	10 (15,2)
febrile Neutropenie	2 (2,7)	6 (9,1)
Neutropenie	39 (52,7)	25 (37,9)
Thrombozytopenie	4 (5,4)	6 (9,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	11 (14,9)	11 (16,7)
Pneumonie	4 (5,4)	4 (6,1)
Untersuchungen	8 (10,8)	10 (15,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (2,7)	4 (6,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	7 (9,5)	1 (1,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (6,8)	7 (10,6)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 8: Alle UEs, die zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Venetoclax + Rituximab N = 74	Bendamustin + Rituximab N = 66
MURANO		
Gesamtrate UEs, die zum Therapieabbruch führten	12 (16,2)	7 (10,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (6,8)	1 (1,5)
Neutropenie	3 (4,1)	0 (0)
Thrombozytopenie	2 (2,7)	1 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,4)	0 (0)
Duenndarmobstruktion	1 (1,4)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,4)	0 (0)
ploetzlicher Tod	1 (1,4)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (1,4)	3 (4,5)
Lungeninfektion	1 (1,4)	0 (0)
Pneumonie	0 (0)	2 (3,0)
Sepsis	0 (0)	1 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (1,5)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	1 (1,5)
Untersuchungen	1 (1,4)	1 (1,5)
Alaninaminotransferase erhoecht	1 (1,4)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	1 (1,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (2,7)	0 (0)
kolorektales Karzinom	1 (1,4)	0 (0)
Pankreaskarzinom	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,4)	0 (0)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (1,5)
Ausschlag	0 (0)	1 (1,5)
a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse zu B-Symptomen

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity – ergänzende Darstellung zum Endpunkt B-Symptome) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MURANO					
Morbidity					
Patientinnen und Patienten ohne B-Symptome ^b zu Studienbeginn					
Zeit bis zum 1. Auftreten von B-Symptomen	50	n. e. 10 (20,0)	42	n. e. [34,4; n. b.] 8 (19,0)	1,06 [0,41; 2,75]; 0,901
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 B-Symptom ^b zu Studienbeginn					
Zeit bis zum Wiederauftreten von B-Symptomen ^c	24	n. e. [23,5; n. b.] 9 (37,5)	22	13,0 [0,5; n. b.] 12 (54,5)	0,42 [0,16; 1,11]; 0,065
a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; Modell und Test stratifiziert nach geografischer Region					
b: Anwesenheit eines der folgenden Symptome: unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % in ≤ 6 Monaten, Nachtschweiß, unerklärbares Fieber > 38°C					
c: Die Zeit bis zum Wiederauftreten umfasst den Zeitraum zwischen dem 1. Tag mit dokumentierter B-Symptomfreiheit und dem 1. Tag, an dem mindestens 1 B-Symptom (wieder) aufgetreten ist.					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; vs.: versus					

Anhang C – Kaplan-Meier-Kurven

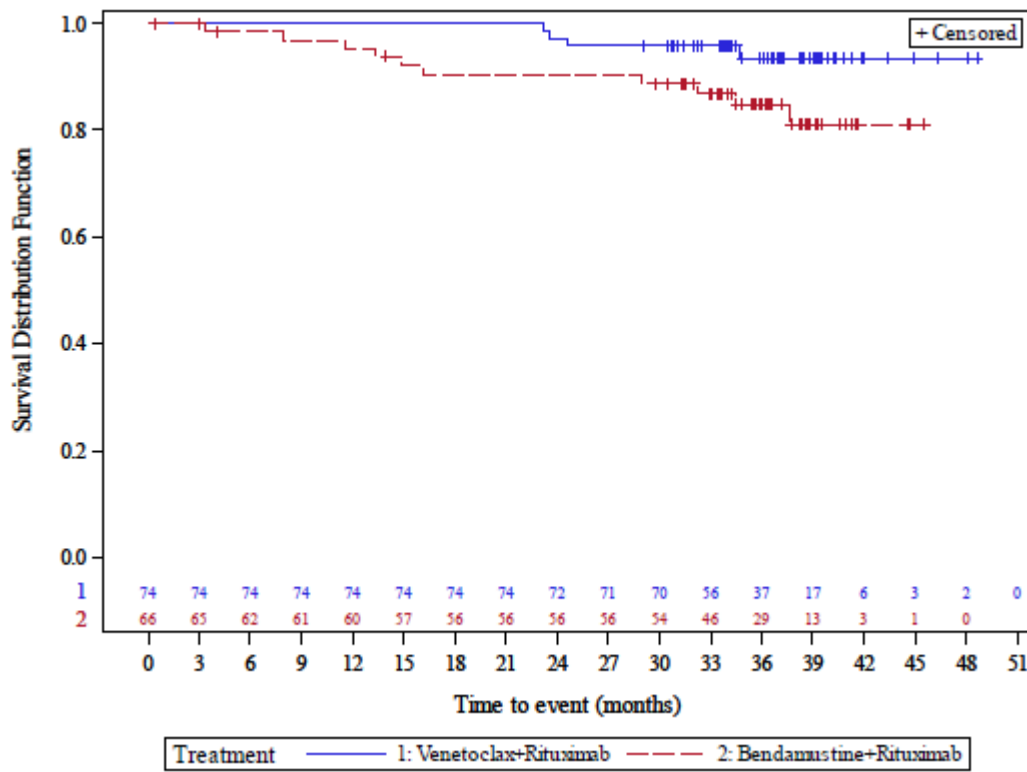


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus der Studie MURANO

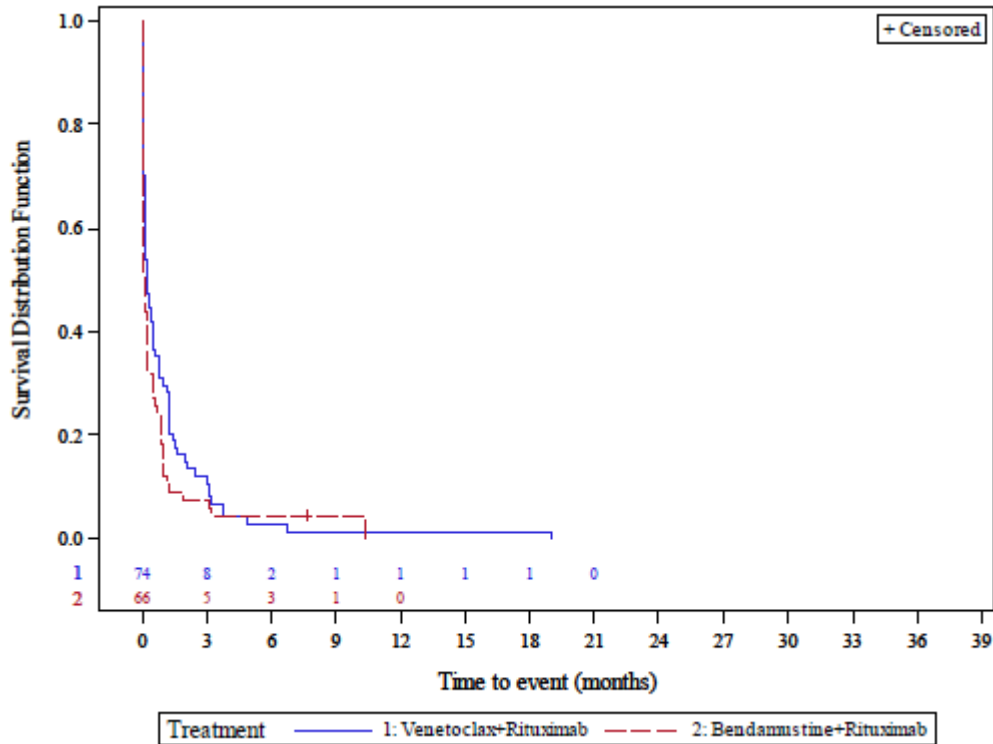


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten eines UE aus der Studie MURANO

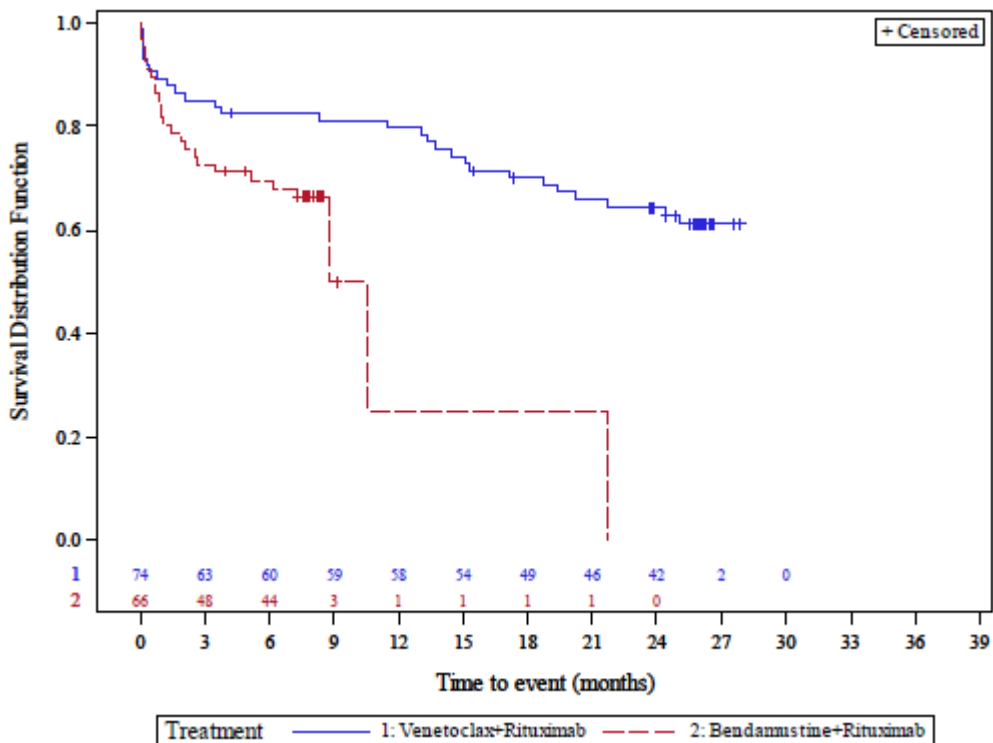


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten eines SUE aus der Studie MURANO

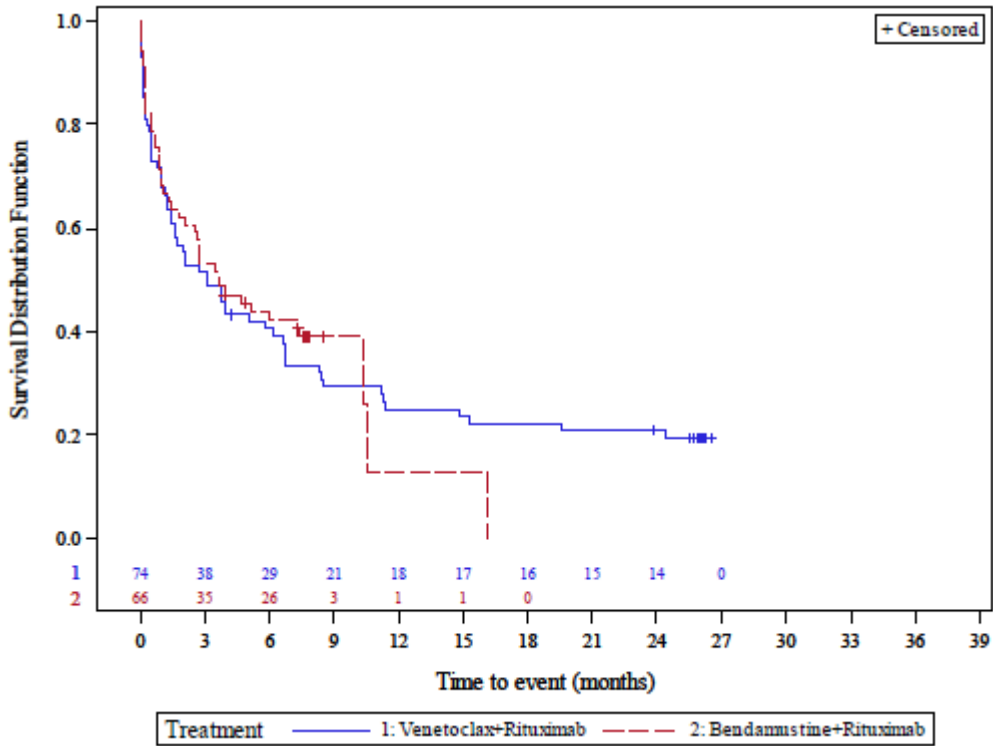


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie MURANO

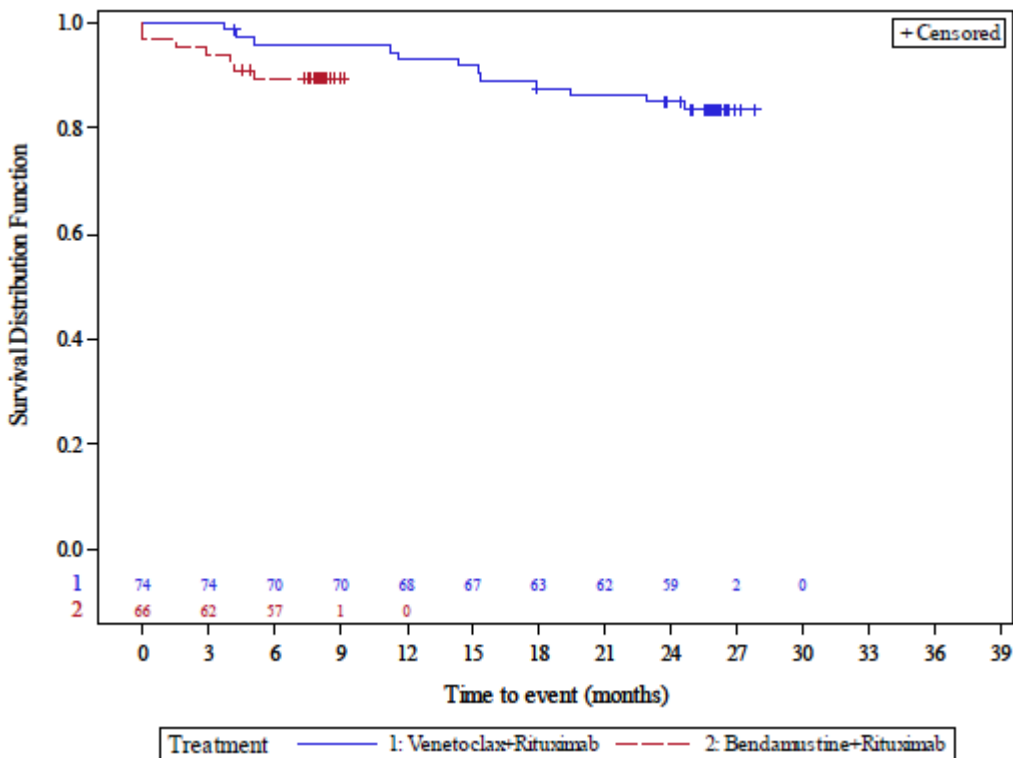


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Abbruch wegen UE aus der Studie MURANO

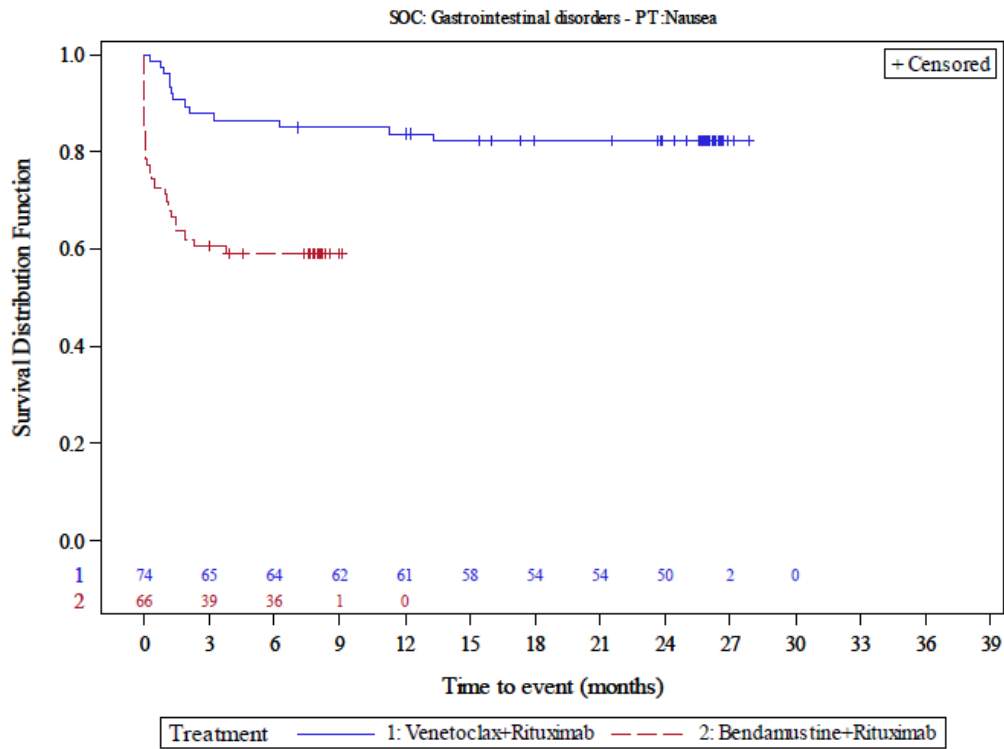


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Übelkeit (PT, UE) aus der Studie MURANO

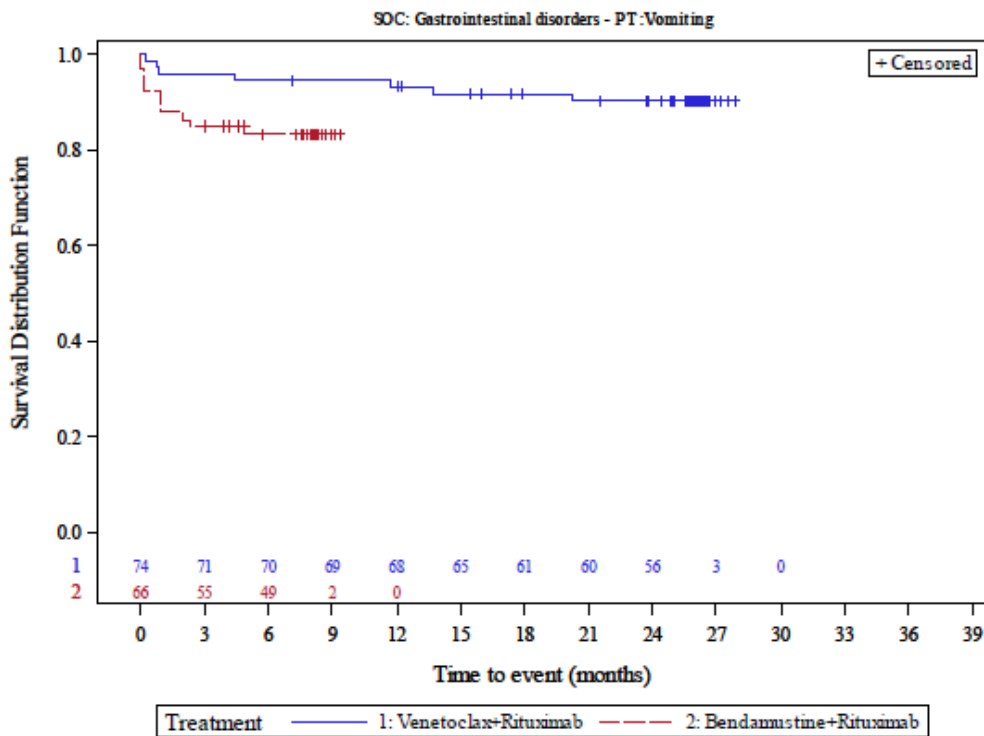


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Erbrechen (PT, UE) aus der Studie MURANO

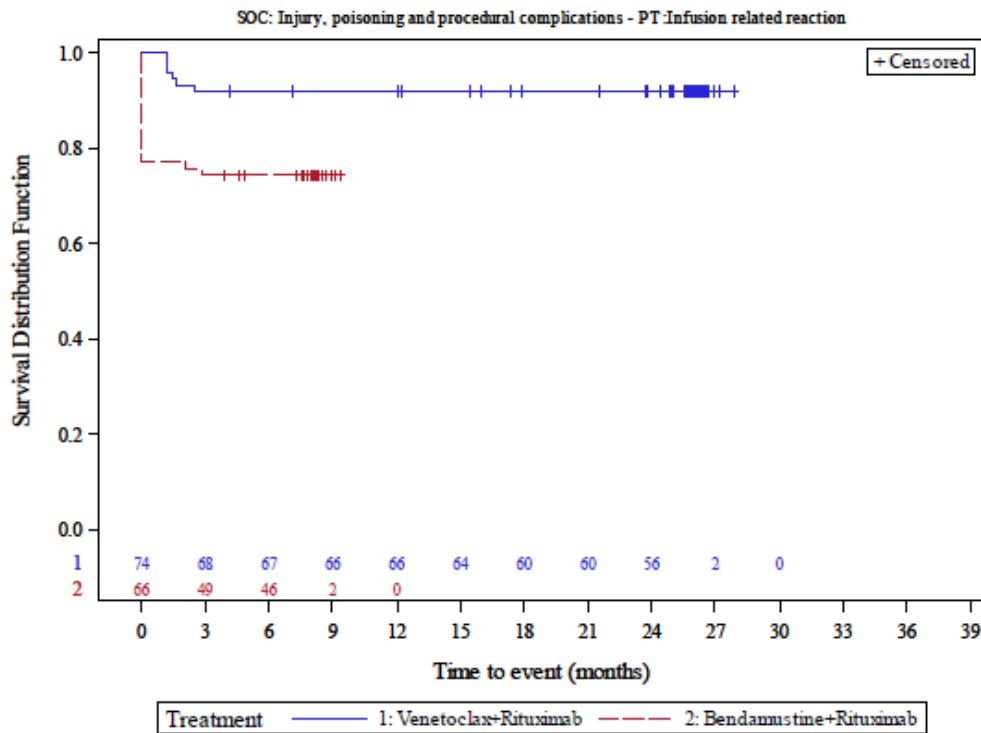


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE) aus der Studie MURANO

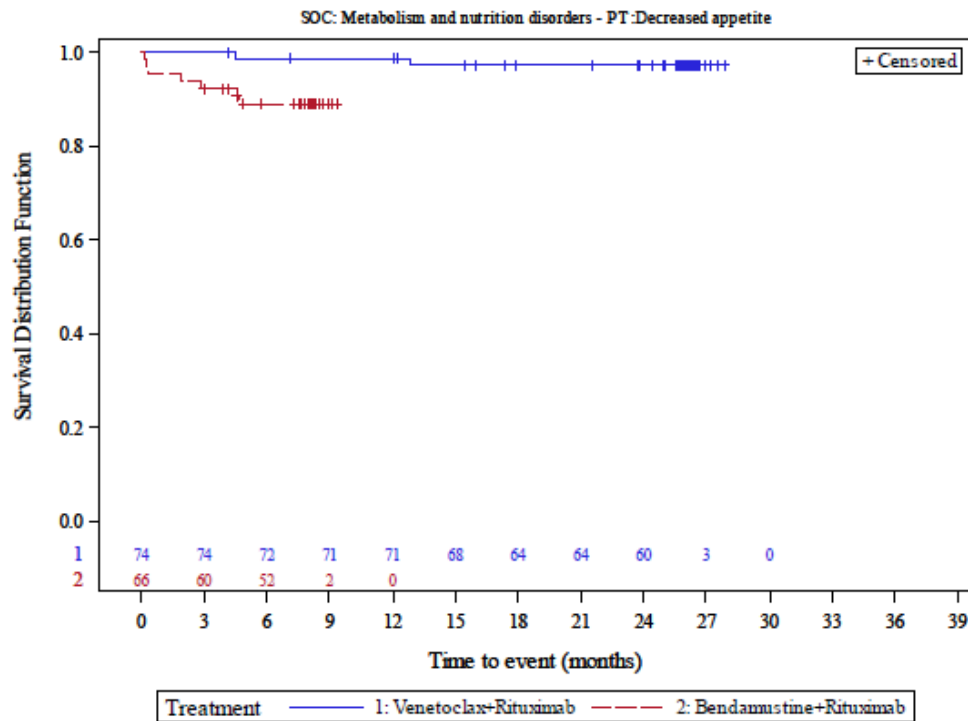


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Appetit vermindert (PT, UE) aus der Studie MURANO

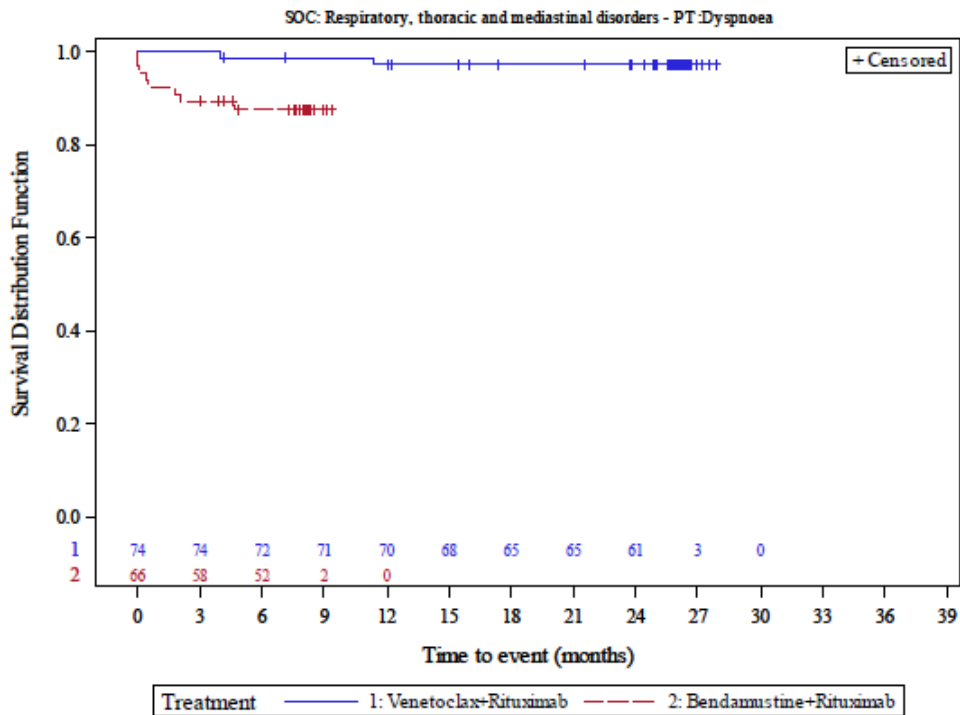


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Dyspnoe (PT, UE) aus der Studie MURANO

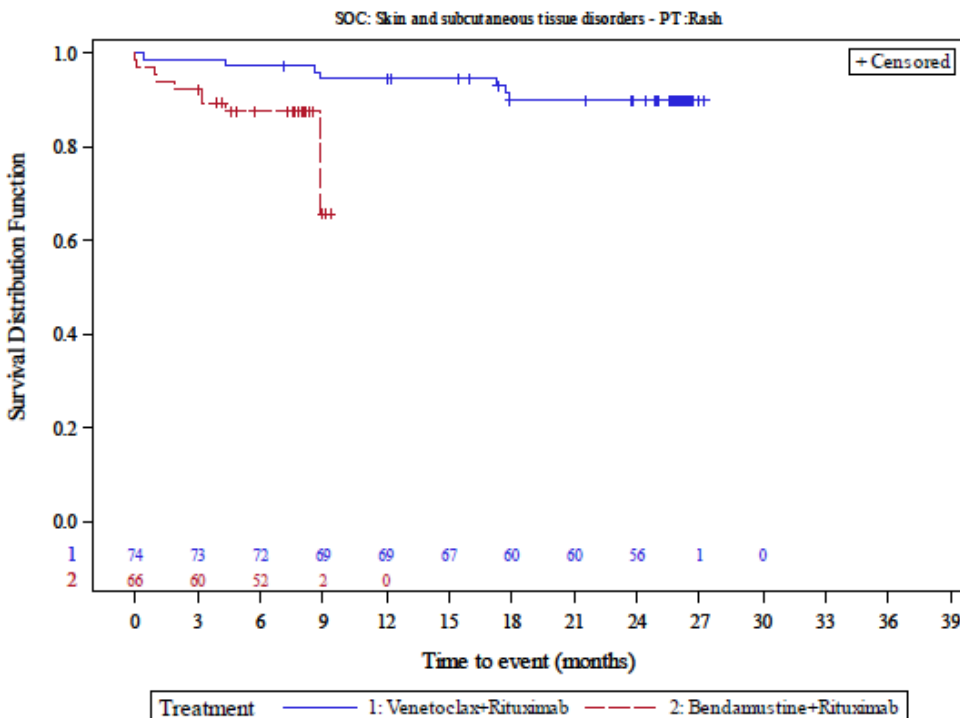


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Ausschlag (PT, UE) aus der Studie MURANO

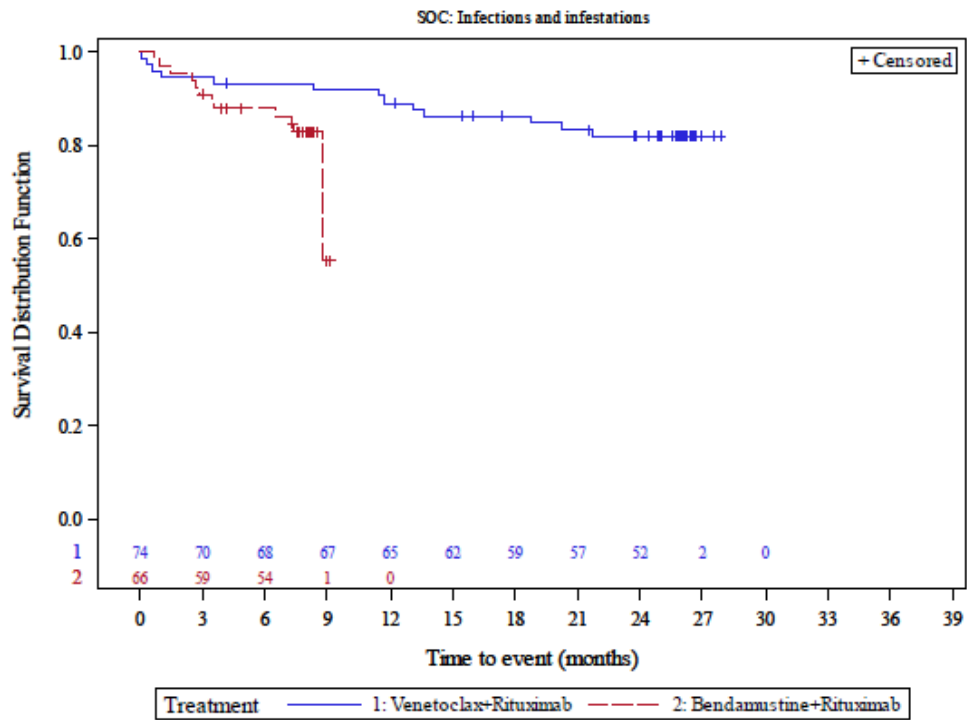


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. Auftreten von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC, SUE) aus der Studie MURANO

Anhang D – Ergebnisse zu PFS und MRD-Negativität

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity – ergänzende Darstellung zu den Endpunkten PFS und MRD-Negativität) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MURANO					
Morbidity					
PFS (Prüfarzt- bewertung)	74	44,3 [44,3.; n. b.] 16 (21,6)	66	24,2 [16,4; 29,6] 47 (71,2)	0,13 [0,07; 0,23]; < 0,001
PFS (IRC-Bewertung; Datenschnitt 08.05.2017) ^b	74	n. e. 7 (9,5)	66	22,8 [16,2; 33,0] 34 (51,5)	0,11 [0,05; 0,25]; < 0,001
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^c
MRD-Negativität im Blut ^{d, e}	74	64 (86,5)	66	19 (28,8)	3,00 [2,03; 4,44]; < 0,001
MRD-Negativität im Knochenmark ^{f, g}	74	17 (23,0)	66	1 (1,5)	15,16 [2,07; 110,84]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity – ergänzende Darstellung zu den Endpunkten PFS und MRD-Negativität) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab (Fortsetzung)

<p>a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; Modell und Test stratifiziert nach geografischer Region</p> <p>b: Für den Datenschnitt vom 08.05.2018 liegt keine Auswertung vor, beim Datenschnitt vom 08.05.2017 handelt es sich um einen präspezifizierten Datenschnitt.</p> <p>c: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [4]]).</p> <p>d: erhoben mittels allelspezifischer Oligonukleotid-PCR und Durchflusszytometrie; MRD-Negativität war gegeben, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt weniger als eine CLL-Zelle unter 10 000 Leukozyten vorlag (< 1/10 000); Erhebungen erfolgten zu mehreren Zeitpunkten während der Kombinationstherapie und danach</p> <p>e: Patientinnen und Patienten ohne MRD-Erhebung nach Studienbeginn wurden als Nichtansprecher ersetzt. Laut pU bildeten Patientinnen und Patienten, die nicht lange genug nachverfolgt wurden, um zu diesem Zeitpunkt eine MRD-Untersuchung dokumentiert zu haben, eine Ausnahme. Es bleibt unklar, ob bzw. wie diese Patientinnen und Patienten in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>f: erhoben mittels Durchflusszytometrie; MRD-Negativität war gegeben, wenn bei der EOCTR-Visite weniger als eine CLL-Zelle unter 10 000 Leukozyten vorlag (< 1/10 000); eine Erhebung erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen ausschließlich zur EOCTR-Visite</p> <p>g: Da die Auswertung des pU auf allen Patientinnen und Patienten der von ihm gebildeten Teilpopulation basiert, jedoch offenbar nicht alle Patientinnen und Patienten ein komplettes oder partielles Ansprechen erfahren haben, wurden diese vermutlich ebenfalls als Nichtansprecher ersetzt. Der pU macht hierzu jedoch keine Angaben.</p> <p>CLL: chronische lymphatische Leukämie; EOCTR: End of Combination Treatment Response; HR: Hazard Ratio; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>
--

Anhang E – weitere Ergebnisse zum EQ-5D VAS

Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidity – weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS) – RCT, direkter Vergleich: Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Venetoclax + Rituximab		Bendamustin + Rituximab		Venetoclax + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MURANO					
Morbidity					
Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik um ≥ 7 Punkte ^b					
EQ-5D VAS	30	11,0 [2,7; n. b.] 19 (63,3)	62	3,0 [1,9; 6,9] 41 (66,1)	0,66 [0,37; 1,16]; 0,142
Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik um ≥ 12 Punkte ^b					
EQ-5D VAS	30	n. e. [8,3; n. b.] 13 (43,3)	62	15,6 [5,6; n. b.] 30 (48,4)	0,63 [0,33; 1,23]; 0,171
Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 7 Punkte ^b					
EQ-5D VAS	30	31,4 [6,8; n. b.] 15 (50,0)	62	12,4 [4,7; 25,6] 37 (59,7)	0,66 [0,36; 1,23]; 0,186
Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um ≥ 12 Punkte ^b					
EQ-5D VAS	30	n. e. [22,5; n. b.] 11 (36,7)	62	n. e. [21,6; n. b.] 24 (38,7)	0,79 [0,38; 1,67]; 0,542
a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach geografischer Region					
b: Änderung im Vergleich zum Ausgangswert; Operationalisierung nicht präspezifiziert					
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					